

**FORMULÁRIO
TERAPÊUTICO
NACIONAL 2008**
Rename 2006

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL 2008

Rename 2006

Série B. Textos Básicos de Saúde

Brasília, DF – 2008

© 2008 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série B. Textos Básicos de Saúde

Tiragem: 1ª edição – 2008 – 50.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Espanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 804 CEP: 70058-900, Brasília-DF

Tel.: (61) 3315-2409

E-mail: daf@saude.gov.br

Cooperação técnica:

Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS/OMS / Unidade de Medicamentos e Tecnologias

Setor de Embaixadas Norte - Lote 19 CEP: 70800-400, Brasília-DF

Tel.: (61) 3251-9587 / Fax: (61) 3251-9591

www.opas.org.br

Organização e Coordenação:

Dra. Luciane Cruz Lopes – Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos/SCTIE/MS

Comissão Técnica Executiva:

Dra. Luciane Cruz Lopes – Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos/SCTIE/MS

Dr. Herbênio Elias Pereira – Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos/SCTIE/MS – Coordenação e organização dos trabalhos

Dra. Cláudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro – Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

Dra. Vera Lúcia Edais Pepe – Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

Dra. Isabela Heineck – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Paulo Eduardo Mayorga – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Miriam de Barcellos Falkenberg – Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Celeste Aida Nogueira Silveira – Universidade de Brasília

Dra. Patrícia Medeiros de Souza – Universidade de Brasília

Dr. Rogério Hoefler – CEBRIM – Conselho Federal de Farmácia – CFF

Dra. Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa – Universidade Federal de Minas Gerais

Dr. José Gilberto Pereira – CIM – CESUMAR – Maringá – PR

Dra. Maria Inês de Toledo – CRIA – UNISO

Maria Irani Coito – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP

Revisão Técnica:

Lenita Wannmacher – Consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

Colaboradores:

Aline Lins Camargo

Caroline Batista Franco Ribeiro

César Augusto Braum

Cíntia Fogaça Batista

Eduardo Leite Croco

Elaine Silva Miranda

Eryck Liberato

Fabiana Wahl Hennigen

Fátima Castorina Rocha

Fernando de Sá Del Fiol

Fernando Genovez Avelar

Gabriela Costa Chaves

Helena de Oliveira Leite

Hellen Duarte Pereira

Isabela Campagnucci Knust

Karen Luise Lang

João Saraiva

Larissa Niro

Leopoldo Luiz Santos-Neto

Letícia Figueira Freitas

Lívia Luize Marengo

Liziane Maahs Flores

Marcela de Andrade Conti

Maria Isabel Fischer

Marli Gerenutti

Maurício Fabio Gomes

Paloma Michelle de Sales

Priscila Gebrim Louly

Rachel Magarinos-Torres

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Samara Haddad

Sara de Jesus Oliveira

Silvia Pierre Irazusta

Silvio Barberato Filho

Simões Machado

Simone Saad Calil

Simone Sena Farina

Thais Furtado de Souza

Tháisa Borim

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

897 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

ISBN 978-85-334-1473-0

1. Formulário terapêutico nacional. 2. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). 3. Política Nacional de Assistência Farmacêutica. I. Título. II. Série

NLM QV 704

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2008/0235

Títulos para indexação:

Em inglês: Therapeutic National Formulary: Rename

Em espanhol: Formulario Terapéutico Nacional: Rename

Sumário

APRESENTAÇÃO	7
INSTRUÇÕES DE USO	9
PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS	14
FÁRMACOS EM CRIANÇAS	18
FÁRMACOS EM IDOSOS	26
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	30
REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	34
SEÇÃO A – MEDICAMENTOS USADOS EM MANIFESTAÇÕES GERAIS DE DOENÇAS	39
1 Anestésicos e Adjuvantes	43
2 Analgésicos, Antipiréticos e Medicamentos para Alívio de Enxaqueca	97
3 Antiinflamatórios e Medicamentos Utilizados no Tratamento da Gota	121
4 Antialérgicos e Medicamentos Usados em Anafilaxia	155
5 Antiinfetantes	171
6 Medicamentos Utilizados no Manejo das Neoplasias	333
7 Imunossuppressores e Imunoterápicos	411
8 Medicamentos e Antídotos Usados em Intoxicações Exógenas	457
9 Soluções Hidreletrolíticas e Corretoras do Equilíbrio Ácido-Básico	473
10 Agentes Empregados na Terapêutica de Nutrição Parenteral	487
11 Vitaminas e Substâncias Minerais	495
Referências	513
SEÇÃO B – MEDICAMENTOS USADOS EM DOENÇAS DE ÓRGÃOS E SISTEMAS ORGÂNICOS	535
12 Medicamentos que atuam sobre o Sistema Nervoso Central	539
13 Medicamentos que atuam sobre o Sistema Cardiovascular e Renal	583
14 Medicamentos que atuam sobre o Sangue	645
15 Medicamentos que atuam sobre o Sistema Digestório	671
16 Medicamentos que atuam sobre o Sistema Respiratório	691
17 Medicamentos que atuam sobre os Sistemas Endócrino e Reprodutor	707
18 Medicamentos Tópicos Usados em Pele, Mucosas e Fâneros	749
19 Medicamentos Tópicos Usados no Sistema Ocular	765
Referências	777

SEÇÃO C – OUTROS MEDICAMENTOS E PRODUTOS PARA A SAÚDE	805
20 Dispositivo Intra-Uterino	809
21 Métodos de Barreira	815
22 Agentes Diagnósticos	821
23 Produtos para o Tratamento do Tabagismo	833
24 Soluções para Diálise	841
Referências	844
APÊNDICES	847
Apêndice A – Fármacos e Gravidez.....	849
Apêndice B – Fármacos e Lactação.....	861
Apêndice C – Fármacos e Hepatopatias.....	866
Apêndice D – Fármacos e Nefropatias	873
ÍNDICE REMISSIVO	883

APRESENTAÇÃO

O impacto dos gastos com medicamentos no Brasil é compatível com o observado na maioria dos países em desenvolvimento, chegando a consumir até 1/3 dos recursos destinados a atenção à saúde. Na perspectiva de garantir os princípios constitucionais de universalidade, equidade e integralidade das ações, o Sistema Único de Saúde se utiliza de instrumentos que proporcionem racionalidade na utilização de recursos, na oferta de medicamentos eficazes e seguros, bem como no seu adequado emprego.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define medicamentos essenciais como *aqueles que satisfazem às necessidades de saúde prioritárias da população, os quais devem estar acessíveis em todos os momentos, na dose apropriada, a todos os segmentos da sociedade*¹. O conceito da OMS foi criado em resposta à necessidade de melhoria de acesso, equidade, qualidade e eficiência dos sistemas de saúde. Esse não é um conceito estático.

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) corresponde à lista de medicamentos essenciais do Brasil. Segundo a recomendação da Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica, em 2003, a Rename deve submeter-se à revisão periódica e funcionar como instrumento organizador da assistência farmacêutica.

O Brasil iniciou a elaboração de listas de medicamentos considerados essenciais antes da recomendação, feita pela OMS, em 1977. A primeira lista, estabelecida pelo Decreto nº 53.612/1964, foi denominada Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Matérias para Uso Farmacêutico Humano e Veterinário. A Central de Medicamentos (Ceme) fez algumas atualizações da lista que, em 1975, recebeu a denominação Relação Nacional de Medicamentos Essenciais/Rename.

Entre os anos de 1997 e 1998, a Rename passou por extenso processo de revisão realizada por grupo de profissionais convidados pelo Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Nesse momento, mudaram-se os paradigmas de seleção dos medicamentos constantes da lista que passaram a ser fortemente embasados por evidências científicas. Em 2000, o Ministério da Saúde oficializou a nova lista.

A versão de 2002 obedeceu à Portaria GM nº 131/2001 e resultou da avaliação de cerca de 400 pedidos de alterações feitos por diversos representantes da área de saúde.

A atual Rename, lançada em 2006, é o resultado do trabalho da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Comare), constituída por representantes de várias entidades da área da saúde e ligada ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. A nova versão orientou-se pela 14ª Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS (2005) e pelo paradigma da medicina baseada em evidências. Adotaram-se como critérios hierárquicos de seleção eficácia, segurança, conveniência para o paciente e custo. A Rename 2006 foi publicada pela Portaria nº 2.475/2006.

A partir desse momento, iniciou-se o processo de confecção do Formulário Terapêutico Nacional (FTN). Para tanto, uma subcomissão da Comare e alguns Centros de Informação de Medicamentos (CIM) brasileiros foram convidados a compor o grupo responsável por sua elaboração.

O FTN contém informações científicas, isentas e embasadas em evidências sobre os medicamentos selecionados na Rename, visando subsidiar os profissionais de saúde em prescrição, dispensação e uso dos medicamentos essenciais. Sua estrutura e formato visam favorecer a consulta, de forma rápida e objetiva.

Para tanto, contém indicações terapêuticas, contra-indicações, precauções, efeitos adversos, interações, esquemas e cuidados de administração, orientação ao paciente, formas e apresentações disponíveis comercialmente incluídas na Rename e aspectos farmacêuticos dos medicamentos selecionados.

De acordo com a OMS, o desenvolvimento de formulários nacionais de medicamentos implica decisão política e de saúde pública, constituindo um esforço direcionado a promover o uso racional dos medicamentos essenciais.

O Formulário Terapêutico Nacional que ora se divulga pretende ser decisivo vetor para o uso racional de medicamentos, com indubitáveis benefícios individuais, institucionais e nacionais. Para o paciente, contribui para obtenção de terapia com eficácia, segurança, conveniência e menor custo. Institucionalmente, favorece a melhoria do padrão de atendimento e significativa redução de gastos. Em plano nacional, a legislação pautada por evidências definidoras de condutas racionais acarreta conseqüências positivas sobre mortalidade, morbidade e qualidade de vida da população.

Dessa forma, o FTN atualizado a cada nova edição da Rename, representa instrumento racionalizador do uso de medicamentos no Brasil.

Ministério da Saúde

INSTRUÇÕES DE USO

Este Formulário está dividido em capítulos iniciais, seções com as respectivas monografias e apêndices.

Os capítulos iniciais incluem uma introdução e textos que abordam prescrição de medicamentos, reações adversas, interações medicamentosas, fármacos em crianças e idosos.

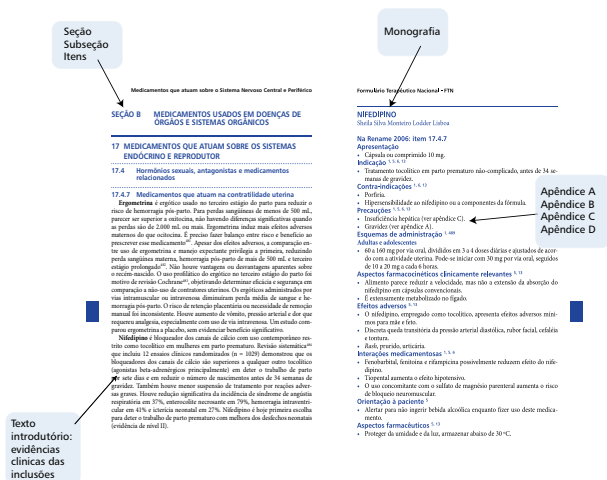
As monografias dos medicamentos constantes na Rename estão agrupadas em seções: Seção A inclui medicamentos usados em manifestações gerais de doenças; Seção B inclui os medicamentos usados em doenças de órgãos e sistemas orgânicos; Seção C compreende outros medicamentos e produtos para a saúde.

Os medicamentos estão reunidos em grupos farmacológicos.

Cada grupo tem um texto introdutório às monografias que discute as evidências clínicas que justificaram as inclusões dos medicamentos na Rename e, portanto, naquele grupo.

As monografias consideram itens relevantes para adequada prescrição desses medicamentos.

Finalmente, foram acrescentados quatro apêndices dos quais constam tabelas que tratam dos seguintes temas: (A) fármacos e gravidez; (B) fármacos e lactação; (C) fármacos e hepatopatias, e (D) fármacos e nefropatias.



A qualidade das informações

O material bibliográfico empregado na elaboração deste Formulário baseia-se em informações atuais, independentes e cientificamente fidedignas e foi selecionado com isenção de conflitos de interesses. As evidências advêm de fontes de elevada credibilidade, como estudos com adequada metodologia científica, as bases de dados *Clinical Evidence*, *InfoPoem*, Biblioteca Cochrane e boletins internacionais de medicamentos. As referências das fontes empregadas na elaboração dos capítulos iniciais e dos apêndices foram alocadas ao final dos respectivos textos. As monografias que integram as Seções A, B e C foram elaboradas a partir de bibliografia básica composta de 13 fontes terciárias (livros e bases de dados). Em alguns casos, a bibliografia básica foi complementada com outras fontes científicas; todas as fontes citadas nas referidas monografias foram alocadas ao final de cada Seção do Formulário, iniciando-se sempre com as 13 fontes básicas.

Evidências referentes aos medicamentos selecionados

As evidências clínicas subsidiam as inclusões dos medicamentos na Rename e justificam as indicações terapêuticas. Dependendo dos estudos que dão origem às evidências, geram-se diferentes graus de recomendação.

A conduta embasada em evidências otimiza benefícios e minimiza riscos e custos, características buscadas no modelo de uso racional de medicamentos. Constitui-se, pois, em estratégia que visa a promoção de tal uso por parte de todos os profissionais da saúde e dos consumidores. Por isso todo o empenho deve ser voltado para selecionar a melhor medida disponível capaz de melhorar o nível de saúde individual e coletivo, fornecendo condições que permitam sua incorporação à prática diária.

Monografias

As monografias contêm informações sucintas, objetivas e relevantes para auxiliar a prescrição racional de medicamentos. Destacaram-se em cada item somente as informações cuja pertinência clínica fosse importante para a rotina de sua utilização, considerando indicação, contra-indicação, precauções, efeitos adversos, interações medicamentosas, armazenamento e orientações específicas direcionadas a profissionais da saúde e pacientes. O nome dos fármacos seguiu a Denominação Comum Brasileira (DCB) em versão atualizada em 2006. Especificamente em imunobiológicos, a designação de algumas vacinas não consta na DCB.

As apresentações são as constantes na Rename. Em algumas monografias foi colocado um quadro de destaque, contendo a palavra “ATENÇÃO”, para as informações relevantes que não se incluem nos itens da monografia ou que podem estar dispersas em mais de um item.

Os itens constantes nas monografias são relacionados no Quadro 1.

Quadro 1. Itens constantes nas Monografias

NOME DO FÁRMACO – nome na Rename, DCB
APRESENTAÇÕES – foram alocadas as apresentações constantes na Rename – 2006.
INDICAÇÕES – selecionadas preferencialmente as que têm evidência de nível 1 com grau de recomendação A.
CONTRA-INDICAÇÕES
PRECAUÇÕES – para classificar o risco na gravidez, utilizaram-se critérios de classificação da FDA e da ADEC.
ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO – abordados por indicação e faixa etária, considerando as apresentações da Rename – 2006. Colocaram-se doses e vias de administração e, em alguns casos, citou-se a maneira de administração (ex. infusão lenta etc.).
ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS CLINICAMENTE RELEVANTES (justificativa para a prescrição) – aspectos relacionados com absorção, biodisponibilidade, latência (início da ação), duração da ação, pico de efeito, meia-vida de eliminação, metabolismo e excreção.
EFEITOS ADVERSOS – foram citados os mais frequentes.
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – consideraram-se efeitos sinérgicos ou antagônicos.
ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES – foram destacadas as informações sobre uso do medicamento que os profissionais de saúde devem repassar ao paciente.
ASPECTOS FARMACÊUTICOS – informações sobre conservação, transporte, preparo, incompatibilidades – orientação aos profissionais quanto a preparação e particularidades das formas farmacêuticas.

Como localizar um fármaco

Os fármacos podem ser encontrados pelo índice remissivo, em ordem alfabética. Por exemplo, acetato de hidrocortisona ou hidrocortisona.

O leitor poderá também buscar o fármaco na seção em que o mesmo está incluído na Rename. Por exemplo, para localizar o fármaco carbamazepina, basta buscar da seguinte forma:

Localização da Seção:

SEÇÃO B. MEDICAMENTOS USADOS EM DOENÇAS DE ÓRGÃOS E SISTEMAS ORGÂNICOS

Localização da subseção:

12 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Localização do grupo farmacológico:

12.1 Anticonvulsivantes

Carbamazepina

A ordem das monografias acompanha a Seção em que o fármaco está incluído. Para fármacos com várias indicações, as monografias foram inseridas no grupo em que são citadas pela primeira vez. Num novo grupo, o fármaco será nomeado, e o leitor será remetido ao local onde a monografia foi inserida.

Fármacos com várias indicações clínicas são apresentados em uma única monografia, por exemplo, ácido acetilsalicílico. Outros, com distintas apresentações e indicações clínicas, constaram de mais de uma monografia. Por exemplo, dexametasona em formas de colírio e creme constou de duas monografias, colocadas em grupos farmacológicos diferentes.

Apêndices

Foram incluídos quatro apêndices que se referem a cuidados e manejos envolvidos no uso de fármacos em gravidez (Apêndice A), lactação (Apêndice B), hepatopatias (Apêndice C) e nefropatias (Apêndice D). As informações contidas nos mesmos são complementares àquelas presentes nas monografias. Ou seja, a chamada para o apêndice indica que o leitor poderá encontrar uma explicação mais detalhada. Não se recomenda a consulta ao apêndice sem prévia leitura da monografia.

Siglas, abreviações e unidades de medida

Quadro 2. Abreviaturas, siglas e unidades de medida

SIGLA/ ABREVIATURA/ UNIDADES DE MEDIDA	SIGNIFICADO
ADEC	Australian Drug Evaluation Committee
AE	Atividade específica
aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AINE	Antiinflamatórios não-esteróides
AV	Atrioventricular
AUC	Área sob a curva
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CK	Creatina quinase
CO ₂	Gás carbônico
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CYP	Citocromo P-450
DCE	Depuração da creatinina endógena
DCB	Denominação comum brasileira
dL	Decilitro
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético (DCB: ácido edético)
FDA	Food and Drug Administration
FG	Filtração glomerular
FiO ₂	Fração de oxigênio inspirado
g	Gramas
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GAMA- GT	Gama-glutamilttransferase
G-CSF	Fator estimulante de colônias de granulócitos
GFR	Taxa de filtração glomerular
h	Hora

SIGLA/ ABREVIATURA/ UNIDADES DE MEDIDA	SIGNIFICADO
HCV	Vírus da hepatite C
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV/HCV	Indivíduos HIV positivos co-infectados com o vírus da hepatite C
HMG-CoA redutase	3-hidróxi-3-metil-glutaril-CoA redutase
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMAO	Inibidores de monoamina oxidase
INR	International normalized ratio
ISRS	Inibidor seletivo de recaptação de serotonina
kg	Quilograma
L	Litro
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
m ²	Metro quadrado
MAO	Monoamina oxidase
mEq	Miliequivalente (milésima parte do equivalente-grama, que é calculado a partir do mol da substância)
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico (= mililitro)
mmol	Milimol (milésima parte do mol, que corresponde ao valor do peso molecular de uma substância, em gramas)
ng	Nanograma
NPT	Nutrição parenteral total
O ₂	Oxigênio
°C	Grau Celsius
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
pH	Potencial hidrogeniônico
PPD	Derivado protéico purificado
PSA	Antígeno prostático específico
PVC	Cloreto de polivinila
QT	Intervalo QT do eletrocardiograma
INR	Razão Normalizada internacional
SNC	Sistema nervoso central
TP	Tempo de protrombina
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
U	Unidade da <i>United States Pharmacopeia</i>
UI	Unidade internacional

PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS

Vera Lúcia Edais Pepe e Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro

A prática clínica se depara muitas vezes com incertezas, especialmente quanto às conseqüências das tomadas de decisão, em termos de seus riscos e benefícios.

A prescrição é ato que depende de amplo conjunto de fatores, podendo resultar em diferentes desfechos. O paciente é, na verdade, um ator ativo e tem importante papel nesse processo. Antes que a prescrição aconteça é preciso, em primeiro lugar, que o paciente sinta-se comprometido com sua saúde física e busque ajuda de um profissional de saúde.

Estudo realizado em Fortaleza concluiu que 56,4% das consultas resultam em prescrição médica. Apenas em cerca de 30% das consultas se pergunta sobre reações alérgicas e uso de outros medicamentos. Nelas, pouco se informa aos pacientes sobre possíveis reações adversas (26,7%) ou interações medicamentosas (41,8%).

Os profissionais da saúde legalmente aptos a prescrever são médicos, médicos-veterinários e cirurgiões-dentistas e os enfermeiros, conforme estabelecido na Portaria MS nº 1.625 de 10 de julho de 2007.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere seis etapas para o processo de prescrição racional de medicamentos.

Como **1ª etapa**, é preciso que o profissional colete as informações do paciente e investigue e interprete seus sinais e sintomas, para **definir o problema** e realizar um diagnóstico. A partir do diagnóstico, o prescritor deve especificar os **objetivos terapêuticos (2ª etapa)** e **selecionar o tratamento (3ª etapa)** que considera mais eficaz e seguro para aquele paciente. Vários fatores, relacionados à paciente, profissional de saúde, processo e ambiente de trabalho, podem influenciar o ato prescritivo.

O ato da prescrição pode conter **medidas medicamentosas e/ou medidas não medicamentosas (4ª etapa)**. Muitas vezes, estas contribuem sobremaneira para a melhoria das condições de saúde do paciente. Condutas medicamentosas ou não devem constar de forma compreensível e detalhada na prescrição para facilitar dispensação do medicamento e uso pelo paciente.

Após escrever a prescrição, o profissional deve **informar ao paciente** sobre a terapêutica selecionada (**5ª etapa**) e combinar reconsulta para **monitoramento do tratamento proposto (6ª etapa)**.

Na etapa da informação, o profissional deve, em linguagem clara e acessível, explicar ao paciente sobre o que lhe está sendo prescrito, os benefícios esperados e os eventuais problemas associados. Deve explicitar a duração de tratamento, como armazenar o medicamento e o que fazer com suas sobras.

Faz parte do ato de prescrever o estímulo à adesão ao tratamento, entendida como a etapa final do uso racional de medicamentos. Estima-se que o cumprimento da prescrição ocorra em pelo menos 80% de seu total, considerando horários de administração, doses e tempo de tratamento. O grau de adesão pode chegar a apenas cerca de 50% na população infantil. Isso pode comprometer o resultado esperado da terapêutica.

Bases legais e regras básicas da prescrição

A prescrição é um documento legal pelo qual se responsabilizam aqueles que prescrevem, dispensam e administram os medicamentos/terapêuticas ali arrolados. É importante que a prescrição seja clara, legível e em linguagem compreensível. Alguns preceitos gerais, definidos em lei (Leis Federais 5.991/73 e 9.787/99 e as RDC ANVISA nº 80/2006 e 16/2007) são obrigatórios, outros correspondem a Boas Práticas (Resolução CFF 357/2001 e Código de Ética Médico).

1. A prescrição deve ser escrita sem rasura, em letra de fôrma, por extenso e legível, utilizando tinta e de acordo com nomenclatura e sistema de pesos e medidas oficiais. No âmbito do Sistema Único de Saúde, adota-se a Denominação Comum Brasileira (DCB) e, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI). Nos serviços privados de saúde, a prescrição pode ser feita utilizando o nome genérico ou o comercial. Da prescrição constam:
 - Nome e quantidade total de cada medicamento (número de comprimidos, drágeas, ampolas, envelopes), de acordo com dose e duração do tratamento.
 - Via de administração, intervalo entre as doses, dose máxima por dia e duração do tratamento. Em alguns casos pode ser necessário constar o método de administração (por exemplo, infusão contínua, injeção em *bolus*); cuidados a serem observados na administração (por exemplo, necessidade de injetar lentamente ou de deglutir com líquido); horários de administração (nos casos de possível interação alimentar ou farmacológica, visando maior comodidade, adesão ou melhora do efeito terapêutico) ou cuidados de conservação (por exemplo, manter o frasco em geladeira).
2. Não se abreviam formas farmacêuticas (comprimido ou cápsula e não comp. ou cáp.), vias de administração (via oral ou via intravenosa e não VO ou IV), quantidades (uma caixa e não 1 cx.) ou intervalos entre doses (“a cada 2 horas” e não 2/2h).
3. Prescrever “se necessário” é um erro, pois o prescritor transfere, ilegalmente, a responsabilidade da prescrição ao paciente ou a quem deve administrar o medicamento, incentivando a automedicação.
4. O prescritor deve manifestar por escrito se não deseja permitir a intercambialidade do medicamento de marca prescrito pelo genérico (Lei nº 9.787, 1999).
5. São obrigatórios assinatura e carimbo do prescritor. Nome por extenso, endereço e telefone do prescritor são desejáveis, de forma a possibilitar contato em caso de dúvidas ou ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos prescritos.
6. A data da prescrição deve ser explicitada.

Há fármacos que necessitam de receituário específico para sua prescrição, pois se encontram sob controle da autoridade reguladora. Algumas substâncias, como hormônios, entorpecentes e psicofármacos têm seu uso controlado por legislação específica, a Portaria SVS/MS 344/98. A lista dessas substâncias é constantemente atualizada. Elas são classificadas em duas categorias – substâncias entorpecentes e psicotrópicas – que exigem formulários de receita específicos (Notificações de Receita A e B) e se diferenciam quanto às exigências para a prescrição ambulatorial. Formulários de Notificação de Receita A, de cor amarela, são fornecidos, de forma numerada e controlada, pela vigilância sanitária estadual. A quantidade máxima a ser prescrita corresponde a 30 dias de tratamento, não podendo conter mais que cinco ampolas no caso de medicamento para uso injetável. Formulários de Notificação de Receita B, de cor azul, são fornecidos por profissional, hospital ou ambulatório. A quantidade máxima a ser prescrita corresponde a 60 dias de tratamento, não podendo conter mais que cinco ampolas no caso de medicamento para uso injetável.

Nos estabelecimentos hospitalares, clínicas médicas, oficiais ou particulares, os medicamentos a base de substâncias constantes das listas A1, A2, A3, B1 B2, C2, C3 poderão ser dispensados ou aviados a pacientes internados ou em regime de semi-internato, mediante receita privativa do estabelecimento, subscrita por profissional em exercício no mesmo.

Outros fármacos podem ser dispensados sem receita médica, segundo a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, RDC 138/2003).

Na prescrição, recomenda-se não indicar atos desnecessários ou proibidos pela legislação do País (Lei nº 9.787, 1999). Outra norma é não receitar ou atestar de forma secreta ou ilegível, nem assinar em branco folhas de receituários, laudos, atestados ou outros documentos médicos.

Referências

1. Abreu MM, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Apoios de decisão: instrumento de auxílio à medicina baseada em preferências. Uma revisão conceitual. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(04): 266-72.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 249 de 05 de setembro de 2002.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 157, de 31 de maio de 2002. [citado 2003 abr. 24]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> .
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 17, Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 80, de 11 de maio de 2006.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. In: Conselho Federal de Farmácia. *A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica*. 3ª ed. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia; 2000: 385-93.
8. Arrais PSD, Barreto ML, Coelho HLL. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2007; 23(4): 927-37.
9. Bero L, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 209-37.
10. Brasil. Lei Federal 5.991 de 17 de dezembro de 1973. [Citado 2002 jan. 01]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>.
11. Brasil. Lei Federal 9.787 de 10 de fevereiro de 1999.[Citado 2002 jul. 01]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>.
12. Brasil. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF. 21 dez. 1973.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.
14. Brasil. Portaria MS nº 1.625 de 10 de julho de 2007. Altera atribuições dos profissionais das Equipes de Saúde da Família - ESF dispostas na Política Nacional de Atenção Básica. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF. 11 de julho de 2007.
15. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/ANVISA 138, de 29 de maio de 2003, dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF. 06 de jan. 2004.
16. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/ANVISA 58, de 5 de setembro de 2007, aperfeiçoa o controle e a fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas. e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF. 06 de set. 2007.
17. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)/ANVISA 63, de 27 de setembro de 2007. Publica a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº.344, de 12 de maio de 1998. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF. 28 de set. 2007.
18. Código de Ética Farmacêutico.[Citado 2002 dez. 10]. Disponível em: <http://www.crf.org.br/legisla/regul_cod_etica.htm>.

Prescrição de Medicamentos

19. Código de Ética Médico. [citado 2003 jan. 12]. Disponível em: <<http://www.cfm.org.br/codetic.htm>>.
20. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357, de 27 de abril de 2001. In: Conselho Federal de Farmácia. *A Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica*. 3ª ed. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2001: 342.
21. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. *Farmacologia clínica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
22. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc & Saúde Coletiva* 2003; 8 (3):775-82.
23. Luiza VL, Gonçalves CBC. A Prescrição Medicamentosa. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica*. fundamentos da terapêutica racional. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 86-95.
24. Milstein-Moscatti I, Persano S, Castro LLC. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: Castro LLC, org. *Fundamentos de farmacoepidemiologia*. Rio de Janeiro: AG Editora; 2000: 171-9.
25. Nemes MIB et al. Aderência ao tratamento por antiretrovirais em serviços públicos no Estado de São Paulo. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000.
26. Organização Mundial da Saúde. *Guia para a boa prescrição médica*. Porto Alegre: Artmed; 1998.
27. Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. *Cad Saúde Pública* 2000; 16:815-22.
28. Pessoa JHL, Balikjan P, Frittella S, Nascimento R, Ribeiro L. Não-adesão à prescrição após atendimento em pronto-socorro pediátrico. *Rev Paul Pediatr* 1996; 14 (02): 73-7.
29. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *New Engl J Med* 1998; 338:101-6.
30. World Health Organization. Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. *WHO Drug Information* 2001; 15: 136-45.

FÁRMACOS EM CRIANÇAS

Eryck Liberato, Patrícia Medeiros Souza,
Celeste Aída Nogueira Silveira e Luciane Cruz Lopes

A prescrição pediátrica deve ser precisa, segura e eficaz. Isso pode ser difícil porque não há suficientes evidências para embasá-la, o que pode acarretar risco para a criança. A aprovação por órgãos reguladores é mais influenciada por considerações comerciais do que clínicas¹. Isso resulta em uso de medicamentos não licenciados e prescrição *off label*. Em geral, pediatras, médicos gerais e outros provêm tratamento com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, dosagens e formulações².

Na prática clínica, a prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos tóxicos (segurança). Assim, surge a necessidade de se considerarem características fisiológicas da criança, de acordo com seu período de desenvolvimento, e parâmetros farmacocinéticos do fármaco³.

As características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão⁴. Durante as fases de crescimento (ver Quadro 3), as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis⁵.

Quadro 3. Fases de desenvolvimento do ser humano

FASE	IDADE
Pré-natal	0-9 meses
Embrionária organogênese	0-3 meses
Fetal	3-9 meses
Inicial	3-6 meses
Terminal	6-9 meses
Natal ou perinatal ou intranatal	
Pós-natal	
Infância	0-12 anos
Recém-nascido	0-28 dias
Lactente	0-2 anos
Pré-escolar	2-7 anos
Escolar	7-10 anos
Adolescência	10-20 anos
Pré-puberal	10 a 12-14 anos
Puberal	12-14 a 14-16 anos
Pós-puberal	18 a 20 anos

A simples extrapolação de doses de adultos para crianças – baseada apenas em peso corporal, área de superfície corporal ou idade – pode trazer consequências drásticas. Assim, eficácia e segurança da farmacoterapia nesta fase inicial da vida requerem compreensão completa do desenvolvimento biológico humano e da ontogênese dos processos farmacocinéticos⁶.

O espectro dessas variações se estende desde crianças que nasceram com menos de 36 semanas, tendo imaturidade anatômica e funcional dos órgãos envolvidos nos processos farmacocinéticos, até as que têm mais de oito anos de

idade e os adolescentes, em que composição e função dos órgãos aproximam-se das dos adultos jovens⁴.

Aspectos farmacocinéticos em crianças

Absorção

Logo após o nascimento, o recém-nascido apresenta relativa acloridria; o pH do estômago, praticamente neutro após o parto, decresce para três dentro de quarenta e oito horas e nas vinte e quatro horas seguintes volta a ser neutro, permanecendo assim nos dez dias subseqüentes. A partir de então, há um decréscimo lento e gradual até alcançar valores do adulto por volta dos dois anos de idade. Estas variações de pH não são observadas em prematuros. Eles parecem ter pouco ou nenhum ácido livre durante os primeiros quatorze dias de vida³. O pH intraluminal pode afetar diretamente a estabilidade e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando sua absorção⁴.

Esvaziamento gástrico e motilidade intestinal também apresentam alterações na fase inicial da vida. O esvaziamento gástrico pode aumentar cerca de 6 a 8 horas no primeiro ou segundo dia de vida. Fármacos absorvidos primariamente no estômago podem sofrer maior absorção inicialmente, diferentemente dos absorvidos no intestino delgado, que podem ter efeito retardado. O tempo de esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos a partir dos primeiros 6-8 meses de vida³.

Em recém-nascidos, o peristaltismo é irregular e lento, ocorrendo aumento do tempo de absorção. Logo, doses usuais podem tornar-se tóxicas. Ao contrário, na vigência de diarreia, o peristaltismo aumentado tende a diminuir o grau de absorção⁷. Após o nascimento, a alimentação estimula a motilidade gastrintestinal⁸ que amadurece durante a primeira infância⁴. A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo com absorção intestinal de fármacos e funções biliar e pancreática³. Deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas reduz a absorção de medicamentos que necessitam de solubilização ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos. O desenvolvimento dessas funções se dá rapidamente no período pós-natal⁸.

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é afetada pelo reduzido fluxo sanguíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos³.

A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta na presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação entre superfície corporal total e peso corpóreo⁴.

A absorção retal não é tão acentuada. Há maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude no reto dos bebês, podendo haver expulsão de fórmulas sólidas de fármacos, diminuindo efetivamente a absorção⁴. Além disso, o pH local é mais alcalino na maioria das crianças³.

Distribuição

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea⁴. No recém-nascido, a quantidade total de água está em torno de 78% do peso corporal, a água extracelular é de 45%, e a intracelular corresponde a 34%. Na criança, esses valores são, respectivamente, 60%, 27% e 35%. No adulto, os mesmos parâmetros correspondem a 58%, 17% e 40%, respectivamente⁹. Como muitos fármacos se distribuem através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração do fármaco no seu sítio ativo, sendo mais significativa para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis⁷.

A distribuição de fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por mudanças em sua concentração. No recém-nascido a termo,

a porcentagem de proteína total em relação à massa corpórea total é de 11%, aos quatro meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15%⁸. O nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e aumento em bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres de fármacos, o que aumenta o efeito e acelera a eliminação⁴.

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quadro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura: cerca de 1%, 14%, 27% e 24,5% do peso corporal, respectivamente^{7,8}. Essa variação pode comprometer diretamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis.

A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e facilita, conseqüentemente, a penetração de fármacos no sistema nervoso central⁵. Haverá maior permeabilidade para fármacos mais lipossolúveis. Além da maior permeabilidade da barreira hematoencefálica em recém-nascidos, há preocupação com a maior suscetibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, dentre eles os analgésicos¹⁰.

Biotransformação

O metabolismo hepático sofre alterações de acordo com a idade da criança⁶. As isoformas enzimáticas envolvidas na biotransformação de fármacos (fases I e II) sofrem mudanças específicas⁴. As isoformas do citocromo P.450 (CYP) seguem três padrões gerais: expressa pelo fígado fetal e ativa para substratos endógenos (CYP3A7); expressas horas após o nascimento (CYP2D6 e CYP2E1); expressas mais tarde no desenvolvimento neonatal (CYP1A2, CYP2C e CYP3A4). CYP1A2 é a última isoforma a ser expressa no fígado humano. A CYP3A4 parece ter regulação tanto no fígado como nos enterócitos⁶. Outras enzimas também demonstram possuir padrões específicos de regulação durante o desenvolvimento⁶. Logo, o metabolismo hepático de xenobióticos é especialmente reduzido durante o primeiro mês de vida (a concentração de hepatócitos em neonatos corresponde a menos de 20% da dos adultos)¹¹. Como conseqüência, a imaturidade hepática traduz-se por toxicidade marcante de alguns fármacos em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, como, por exemplo, a síndrome cinzenta associada ao uso de cloranfenicol⁴. Após maturação das enzimas, fluxo sanguíneo hepático, sistemas de transporte hepático e capacidade funcional do fígado são fatores importantes para a determinação da posologia³.

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. Há relato de baixos níveis de atividade enzimática (CYP3A4) observada em crianças até três meses de idade. Quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicuronidase aumenta até três anos de idade⁴.

No recém-nascido, a secreção biliar, essencial para eliminação de compostos endógenos e xenobióticos, é incompleta¹¹.

Excreção

Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos⁸. A maturação da função renal começa durante a organogênese fetal e se completa no início da infância. A nefrogênese ocorre a partir de nove semanas de gravidez e se completa na trigésima-sexta semana de gravidez, seguida de mudanças pós-natais no fluxo sanguíneo renal e intra-renal⁴. Em prematuros, a nefrogênese incompleta compromete as funções tubular e glomerular dos rins. Após o nascimento, a função renal alcança o padrão observado em adultos no primeiro ano de vida⁸.

Nas duas primeiras semanas de vida, aumenta a taxa de filtração glomerular devido a maior fluxo sanguíneo renal³. Em prematuros, há valores mais baixos

de filtração glomerular e mais lento de desenvolvimento durante as primeiras duas semanas pós-parto, em comparação a crianças a termo, assim permanecendo até a quinta semana de vida. Isso é importante para a estimativa da capacidade de eliminação renal em prematuros⁸.

A reabsorção tubular e os processos ativos de secreção e reabsorção tubular podem ser comprometidos por túbulos com tamanho e função limitados, principalmente em prematuros⁸. A maturação desta função leva aproximadamente um ano, e o desenvolvimento completo se dá em torno de três anos de idade. A excreção de sódio em neonatos prematuros parece ser inversa à idade gestacional, possivelmente devido à imaturidade tubular³.

Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Valores baixos do pH da urina, em relação aos do adulto, podem aumentar a reabsorção de ácidos orgânicos⁸.

Aspectos farmacodinâmicos em crianças

As diferenças farmacodinâmicas entre pacientes pediátricos e adultos ainda não foram exploradas de modo detalhado. Crianças, em franco desenvolvimento e crescimento, acabam sendo mais suscetíveis a certos medicamentos. Pode-se citar o efeito danoso das tetraciclina na formação dentária e das fluoroquinolonas na cartilagem de crescimento¹².

Doses para crianças

Não há consenso relativo à determinação da posologia em crianças. Em geral, os cálculos usam peso, superfície corporal e idade,³ devendo ser individualizados, embora em muitas bulas de medicamentos o fabricante coloque doses de acordo com peso ou faixa etária. Esse cuidado é tanto mais importante, quanto menor for a idade da criança¹². Os reajustes de dose são necessários até o peso máximo de 25 a 30 kg. Além desse peso, utiliza-se a dose preconizada para adultos. A dose máxima calculada não deve superar a do adulto. Em algumas situações, especialmente quando o medicamento é novo, pode-se calcular a dose da criança em função da do adulto, utilizando-se valores e fórmulas apresentadas nos Quadros 4, 5 e 6^{13, 14}. Porém, se ainda não há doses para crianças, muito provavelmente esse medicamento ainda não foi testado suficientemente, necessitando indicação e monitoramento ainda mais criteriosos¹². Logo, os cálculos individualizados são meras aproximações.

A utilização da superfície corporal baseia-se no fato de que, na criança, ela é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão superfície corporal/peso varia inversamente com a altura. Prefere-se a utilização da superfície corporal quando o peso da criança for superior a 10 kg. Quando for inferior a esse valor, o próprio peso é utilizado. Assim, a dose do medicamento é apresentada em mg/kg/dia ou mg/m²/dia¹².

Quando a idade é levada em conta para cálculo de dose, usa-se a regra de Law. Alguns fármacos indicados em crianças têm restrição por idade (ver Quadro 7)¹⁵.

Outro aspecto a considerar é a medição da dose de medicamentos por meio de utensílios domésticos. Há variabilidade de volume contidos em diferentes colheres, copos e outros recipientes. Assim, é preferível escolher preparados comerciais que contenham suas próprias medidas com visível calibragem¹².

Quadro 4. Fatores para cálculo estimado da superfície corporal em crianças. (Adaptado de Burg¹³)

Peso (kg)	Fator 1	Fator 2
0-5	0,05	0,05
5-10	0,04	0,10
10-20	0,03	0,20
20-40	0,02	0,40

Superfície corporal = peso x fator 1 x fator 2

Quadro 5. Determinação da posologia com base na área de superfície corporal. (Adaptado de Koren¹⁴)

Peso (kg)	Idade	Área de superfície corporal (m ²)	Porcentagem da dose aproximada do adulto (%)
3	Recém-nascido	0,20	12
6	3 meses	0,30	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,80	48
30	9 anos	1,00	60
40	12 anos	1,30	78
50	14 anos	1,50	90
60	Adulto	1,70	102
70	Adulto	1,73	103

Por exemplo: se a dose de um adulto de 70 kg for 1mg/kg, a dose para lactente de três meses deve ser de aproximadamente 2mg/kg (18% de 70 mg/6 kg).

Quadro 6. Regras e fórmulas para cálculo de dose com base no peso do paciente¹²

Nome da regra ou fórmula	Particularidade da regra	Fórmula
Regra de Clark	Peso corporal < 30 kg	DP $\frac{DA \times \text{peso da criança}}{70}$
Regra de Law	< de 1 ano de idade	DP $\frac{\text{idade da criança (meses)}}{70}$
Fórmula de Young	1 a 12 anos de idade	DP $\frac{\text{idade da criança (anos)}}{70}$

DP = dose pediátrica DA = dose do adulto já estabelecida

Quadro 7. Medicamentos com restrição por idade (Adaptado de WHO¹⁵)

MEDICAMENTO	RESTRIÇÃO
Atropina	só em maiores de 3 meses
Azitromicina	só em maiores de 6 meses
Benzoato de benzila	só em maiores de 2 anos
Cefazolina	só em maiores de 1 mês
Clorfeniramina	só em maiores de 1 ano
Clindamicina	só em maiores de 1 mês
Doxiciclina	só em maiores de 8 anos
Efavirenz	só em maiores de 3 anos
Fluoxetina	só em maiores de 8 anos
Ibuprofeno	só em maiores de 3 meses
Mefloquina	só em maiores de 3 meses
Penicilina procaína	só em maiores de 1 mês
Prometazina	só em maiores de 2 anos
Sulfadiazina de prata	só em maiores de 2 meses
Trimetoprima	só em maiores de 6 meses

Formulações para crianças: orientações e cuidados

Para uso oral

Para crianças, especialmente de pouca idade, a palatabilidade das formas farmacêuticas líquidas é aspecto a considerar no sentido de facilitar a adesão ao tratamento.

Formulação como elixir que contém álcool como adjuvante é desaconselhada. Mesmo que o álcool esteja em pequena quantidade, desconhece-se quanto o fígado ainda imaturo pode metabolizá-lo.

Edulcorantes são outros adjuvantes freqüentemente utilizados para tornar mais palatáveis as formulações orais para crianças. Estudo¹⁶ que avaliou 449 xaropes em apresentações pediátricas (incluindo antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários) mostrou que 82% deles continham açúcar, o que contra-indica seu uso em crianças diabéticas e favorece o aparecimento de cáries dentárias. Aspartame como adoçante também aparece em preparações pediátricas¹⁷. Mostrou potencial carcinogênico em ratos, na dose diária equivalente à utilizada em humanos¹⁷. Mulheres grávidas não devem consumir esse adoçante que pode passar diretamente para o feto, causando-lhe mal formação cerebral. A placenta pode concentrar a fenilalanina presente no adoçante, causando fenilcetonúria em indivíduos que têm deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase.

Corantes também são empregados em formulações para crianças. Amarelo de tartrazina, por exemplo, tem estrutura química semelhante à de salicilatos, benzoatos e indometacina, possibilitando reações alérgicas cruzadas com esses fármacos¹⁶. A Câmara Técnica de Alimentos da Anvisa e a Universidade Federal Fluminense estão avaliando evidências clínicas do potencial alérgico daquele corante. Os dados ainda não são conclusivos para que seja acrescentado aviso de precaução no rótulo¹⁸.

Para uso injetável

A administração intravenosa de fármacos em recém-nascidos requer atenção especial devido a pequeno calibre das veias, presença de maior camada adiposa e emprego de pequenos volumes (expondo a erros de diluição)¹⁹.

Os excipientes presentes em algumas das formulações intravenosas podem causar diversos efeitos adversos. Há relatos de hiperosmolaridade resultante da administração intravenosa de preparação de multivitamínicos contendo propilenoglicol²⁰. Propilenoglicol, álcool benzílico e polietilenoglicol causam toxicidade em neonatos devido à função renal imatura.

Preparações injetáveis contendo álcool benzílico têm sido relacionadas à ocorrência de síndrome respiratória em prematuros e crianças. Possivelmente, seu metabólito promove acidose metabólica, o que aumenta a hemorragia intraventricular e conseqüente mortalidade²⁰.

Para uso tópico

A aplicação cutânea de alguns fármacos, pela maior permeabilidade da pele infantil, pode gerar efeitos sistêmicos, principalmente sob curativos oclusivos ou por tempo prolongado ou em grandes extensões de pele. É o caso do emprego de corticóides tópicos, por exemplo. Deve-se ter cautela também em relação a formulações iodadas, vaselina salicilica, cânfora, mercúrio e hexaclorofeno¹⁹.

Interações de medicamentos e alimentos

É relevante avaliar essa interação em crianças, quando a aceitação do medicamento é por vezes dificultosa, obrigando os responsáveis a misturar o fármaco com alimentos para otimizar a aceitação. A interação pode anular ou potencializar o efeito do medicamento em uso, sendo dado de fundamental conhecimento¹².

Adesão a tratamento

Costuma ser mais difícil obter adesão a tratamento em paciente pediátrico, pois depende de compreensão e esforço de pais e responsáveis. Além disso, perdas são frequentes quando a criança não deglute adequadamente¹².

Referências

- Hill P. Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005; 90:17-8.
- Marcovitch H. Safer prescribing for children. *BMJ* 2005; 331: 646-7.
- Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(11): 1077-97.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349:1157-67.
- Silva P. *Farmacologia básica e clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:1186-96.
- Johnson TN. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003; 192: 37-48.
- Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 667-86.
- Labaune J-P. *Farmacocinética*. São Paulo: Andrei; 1993. 200 p.
- Simons AB, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11:227-31.
- Piñero-Carrero VM, Piñero EO. Liver. *Pediatrics* 2004; 113: 1097-1106.

12. Mello ED. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 942-8.
13. Burg FD, Bourret JA. *Current pediatric drugs*. Philadelphia: Saunders; 1994:135.
14. Koren G. Aspectos especiais de farmacologia perinatal e pediátrica. In: Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003: 889-98.
15. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children. First List, October 2007. [Cited 2008 Jan 10]. Available from: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>.
16. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72 (3):400-6.
17. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115(9):1293-97.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Informes Técnicos nº 30 de 24 de julho de 2007. Câmara Técnica de Alimentos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/30_240707.htm> .
19. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments: application à la prescription en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 2006; 13: 181-5.
20. Giacoia GP, Mattison DR. Selected Proceedings of the NICHD/FDA newborn drug development initiative: Part II. *Clin Ther* 2005; 27 (6):796-813.

FÁRMACOS EM IDOSOS

Patrícia Medeiros de Souza,
Leopoldo Luiz Santos,
Celeste Aida Nogueira Silveira

O envelhecimento é processo biológico natural, no qual as funções de diferentes órgãos tornam-se deficientes, alterando a atividade dos medicamentos. A presença de diversas patologias concomitantes também é comum, o que facilita a polifarmácia.

A longevidade é crescente, aumentando a incidência de doenças agudas ou crônicas, com considerável aumento do uso de medicamentos. Isso pode associar-se a doenças iatrogênicas aumento de hospitalizações.

Como as prescrições são feitas por diferentes profissionais, aumenta o risco de associações medicamentosas prejudiciais, e geralmente não há esforço no sentido de formular esquemas de administração integrados, mais cômodos para o paciente.

Polifarmácia

Considera-se haver polifarmácia quando há uso desnecessário de pelo menos um medicamento ou presença de cinco ou mais fármacos em associação. Alguns autores consideram também polifarmácia como tempo de consumo exagerado (pelo menos 60 a 90 dias).

A polifarmácia, praticada em grande escala, seja por prescrição médica ou automedicação, favorece a ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas.

Cautela, pois, deve ocorrer em relação a associações de medicamentos, principalmente em doses fixas.

O uso de um medicamento para tratar o efeito adverso de outro (efeito corretivo) é exceção a esse contexto, como, por exemplo, suplementação de potássio para terapia diurética.

É grande o impacto da polifarmácia em saúde pública.

Os medicamentos mais consumidos incluem anti-hipertensivos, analgésicos, antiinflamatórios, sedativos e preparações gastrointestinais. Idosos na faixa de 65 a 69 anos consomem em média 13,6 medicamentos prescritos por ano, enquanto aqueles entre 80 a 84 anos podem alcançar 18,2 medicamentos/ano.

Estudo prospectivo¹ com acompanhamento de quatro anos mostrou que a polifarmácia ocorreu em 42% dos idosos e que a presença de hipertensão arterial e fibrilação atrial está associada a aumento significativo de fármacos utilizados¹.

Em outro estudo,² efeitos adversos foram responsáveis por 3,4% (964/28.411) das internações, e 4% (40/964) dos pacientes foram a óbito. Para cada medicamento utilizado pelo idoso, existe um aumento de 65% de chance de internação por complicações medicamentosas.

Acresce que o custo de tratamento aumenta com a polifarmácia, principalmente quando os prescritores privilegiam fármacos de introdução recente no mercado³. A maior parte dos gastos relaciona-se com hospitalizações.

Os problemas ou doenças iatrogênicos surgidos aumenta o consumo de novos fármacos. Dessa forma, a polifarmácia torna-se problema de saúde pública, devido ao aumento do custo com os serviços de saúde e medicamentos, sem que isso se traduza em aumento da qualidade de vida da população.

Adesão a tratamento

Idosos não têm necessariamente menor adesão a tratamento do que adultos mais jovens. Porém, as deficiências sensoriais (visão, por exemplo) e de capacidade cognitiva contribuem, respectivamente, para dificuldade de leitura de bulas e instruções e para não-compreensão e esquecimento da prescrição, o que resulta em uso inadequado ou abandono do tratamento. Idosos necessitam de acompanhamento mais próximo e constante orientação. Aqueles com funções cognitivas preservadas terão maior sucesso no tratamento.

Aspectos farmacodinâmicos

Há respostas diferenciadas em idosos, especialmente com respeito a medicamentos sedativos e psicotrópicos, quando se observa efeito paradoxal.

A sensibilidade de fármacos varia em função do número de receptores e da capacidade de ligação a eles.

A resposta cardíaca a catecolaminas (estímulos beta-adrenérgicos) é reduzida. Aumento de tônus vagal e redução da sensibilidade de receptores adrenérgicos levam à diminuição da frequência cardíaca máxima, que se mantém em repouso. Fibrose do sistema de condução e perda de células do nódulo sinoatrial aumentam a chance de arritmias cardíacas. Por espessamento da camada íntima do vaso, há aumento da parede arterial, conseqüentemente estreitando o calibre da artéria e levando à perda de elasticidade. Isso pode predispor ao desenvolvimento de aterosclerose na presença de fatores de risco. Há incremento de pressão arterial sistólica e manutenção da diastólica. A sensibilidade dos barorreceptores diminui, aumentando o risco de hipotensão postural. Essas mudanças podem ser prejudiciais em situações de maior demanda do sistema cardiovascular. A incidência de doença coronariana aumenta em associação com fatores de risco específicos – fumo, sedentarismo, hiperlipidemia, hipertensão arterial, diabetes e obesidade⁴.

Há diminuição das reservas pulmonares. Reduz-se a elasticidade do parênquima pulmonar, com diminuição da superfície alveolar total e colapso de pequenas vias aéreas. Enfraquece-se a musculatura respiratória. Menor capacidade pulmonar e menos vigor no ato de tossir, junto à debilidade da ação mucociliar, predis põem a infecções pulmonares⁴.

Aspectos farmacocinéticos

O declínio de funções fisiológicas se traduz por alterações em alguns parâmetros farmacocinéticos.

Absorção

As mudanças fisiológicas incluem diminuição da superfície de absorção, diminuição do volume sanguíneo esplâncnico, aumento do pH gástrico e alterações da motilidade do trato gastrointestinal. Observam-se diminuição do pico de concentração sérica e demora no início do efeito (aumento da latência).

Distribuição

Diminui a proporção de água em relação ao peso corporal, com diminuição no volume de distribuição de fármacos, por exemplo, digoxina.

Reduz-se também a concentração plasmática protéica em pacientes debilitados ou desnutridos, reduzindo a forma conjugada e permitindo que a forma livre vá mais agilmente a sítio-alvo e emunctorios. Conseqüentemente, o efeito do fármaco aumenta em intensidade (intoxicação), e diminui sua duração.

Há também diminuição de massa corporal, levando a diminuição de fármacos que se ligam ao músculo. O mesmo ocorre com estoques de gorduras, fazendo com que fármacos lipossolúveis não se acumulem no tecido adiposo⁵.

Biotransformação

Diminuição de fluxo sanguíneo hepático a partir dos 65 anos acarreta alterações nas fases I e II do metabolismo de fármacos. Há conseqüências clínicas quando o metabolismo de fase II resulta em metabólitos ativos que se acumulam, como diazepam. Se os metabólitos são inativos, não há problemas⁶.

Alterações no metabolismo acarretam prolongamento da meia-vida de alguns fármacos e podem alterar a biodisponibilidade daqueles que sofrem metabolismo de primeira passagem.

Excreção

É influenciada principalmente pela função renal. Nos idosos, há diminuição de fluxo renal e filtração glomerular. Fármacos com excreção renal preponderante, aumentam a meia-vida, o que pode resultar em acúmulo e toxicidade, o que ocorre com digoxina, vancomicina e lítio.

Reações adversas

Dados revelam que 10% dos pacientes hospitalizados entre 40-50 anos e 25% dos acima de 80 anos apresentam doenças iatrogênicas, muitas associadas a classes específicas de medicamentos,⁷ como os cardiovasculares, psicotrópicos, fibrinolíticos e diuréticos.

O termo “cascata da prescrição” (*prescribing cascade*) tem sido usado para descrever a situação em que o efeito adverso de um fármaco é interpretado incorretamente como nova condição médica que exige nova prescrição, sendo o paciente exposto ao risco de desenvolver efeitos prejudiciais adicionais relacionados a tratamento potencialmente desnecessário⁸.

Associações medicamentosas

Algumas sinergias são prejudiciais, como as que envolvem álcool e outros depressores do sistema nervoso central (sedativos, antidepressivos, opióides etc.). Essa interação determina anormalidades cognitivas, traumatismos e outros comprometimentos.

Álcool pode potencializar os efeitos dos antiinflamatórios não-esteróides, aumentando o risco de sangramento gástrico. Antiinflamatórios não-esteróides comprometem a eficácia de anti-hipertensivos, diuréticos e inibidores da enzima de conversão de angiotensina.

Estratégias para melhorar o uso de medicamentos pelo idoso

Frente às peculiaridades do paciente geriátrico, a prescrição medicamentosa deve ser bastante criteriosa, de acordo com os princípios que se seguem:

- Realizar adequada anamnese, revisando antecedentes médicos. Obter história medicamentosa completa, atentando para automedicação e associações medicamentosas.
- Prescrever apenas com indicação específica e cientificamente embasada, definindo claramente os objetivos da terapia proposta.
- Simplificar o regime medicamentoso, quando possível.
- Iniciar com pequenas doses e adequar às respostas desejadas.
- Adequar o esquema de administração às condições clínicas do paciente (insuficiência renal ou hepática, hipoalbuminemia etc.).
- Monitorizar cuidadosamente efeitos adversos.
- Dar orientações repetitivas e certificar-se de que o paciente as incorporou.
- Uma maneira que se mostrou eficaz foi o acompanhamento do paciente idoso por farmacêutico clínico, demonstrando-se redução da prescrição de fármacos não apropriados e diminuição de efeitos adversos⁹.

Referências

1. Veehof LJ G et al. The development of polypharmacy. a longitudinal study. *Fam Pract* 2000; 17(3): 261-7.
2. Onder G et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatric Soc* 2002; 50(12): 1962-86.
3. Bodenheimer TS. Affordable prescriptions for the elderly. *JAMA* 2001; 286 (14): 1762-3.
4. Azevedo MP, Galvão MPA, Ferreira MBC. Prescrição de medicamentos em odontogeriatrics. In: Wannmacher LW, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
5. Katzung BG. Aspectos especiais da farmacologia geriátrica. In: Katzung BG, ed. *Farmacologia básica e clínica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005: 844-50.
6. Chutkan DS et al. Symposium on geriatrics--Part I: Drug prescribing for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (7): 685-93.
7. Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reaction in the United States? *Am J Med* 2000; 109(2): 122-30.
8. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315: 1096-9.
9. McVeight DM. Polypharmacy in the older population: recommendations for improved clinical practice. *Top Emerg Med* 2001; 23(3): 68-75.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rogério Hoefler

O que são interações medicamentosas?

Interações medicamentosas é evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Constitui causa comum de efeitos adversos.

Quando dois medicamentos são administrados, concomitantemente, a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagirem entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de outro.

O desfecho de uma interação medicamentosa pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Por exemplo, pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramentos se passarem a usar um antiinflamatório não-esteróide (AINE) sem reduzir a dose do anticoagulante.

Algumas vezes, a interação medicamentosa reduz a eficácia de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento. Por exemplo, tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos lácteos, sendo excretada nas fezes, sem produzir o efeito antimicrobiano desejado.

Há interações que podem ser benéficas e muito úteis, como na co-prescrição deliberada de anti-hipertensivos e diuréticos, em que esses aumentam o efeito dos primeiros por diminuir a pseudotolerância dos primeiros.

Supostamente, a incidência de problemas é mais alta nos idosos porque a idade afeta o funcionamento de rins e fígado, de modo que muitos fármacos são eliminados muito mais lentamente do organismo.

Classificação das interações medicamentosas

Interações farmacocinéticas são aquelas em que um fármaco altera a velocidade ou a extensão de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco. Isto é mais comumente mensurado por mudança em um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, área sob a curva, concentração-tempo, meia-vida, quantidade total do fármaco excretado na urina etc. Como diferentes representantes de mesmo frupo farmacológico possuem perfil farmacocinético diferente, as interações podem ocorrer com um fármaco e não obrigatoriamente com outro congêneres. As interações farmacocinéticas podem ocorrer pelos mecanismos:

Na absorção

- Alteração no pH gastrointestinal.
- Adsorção, quelação e outros mecanismos de complexação.
- Alteração na motilidade gastrointestinal.
- Má absorção causada por fármacos.

Na distribuição

- Competição na ligação a proteínas plasmáticas.
- Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas.

Na biotransformação

- Indução enzimática (por barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina e tabaco).
- Inibição enzimática (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, idroclamlamida, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil).

Na excreção

- Alteração no pH urinário.
- Alteração na excreção ativa tubular renal.

- Alteração no fluxo sanguíneo renal.
- Alteração na excreção biliar e ciclo entero-hepático.

Interações farmacodinâmicas ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam. O efeito resulta da ação dos fármacos envolvidos no mesmo receptor ou enzima. Um fármaco pode aumentar o efeito do agonista por estimular a receptividade de seu receptor celular ou inibir enzimas que o inativam no local de ação. A diminuição de efeito pode dever-se à competição pelo mesmo receptor, tendo o antagonista puro maior afinidade e nenhuma atividade intrínseca. Um exemplo de interação sinérgica no mecanismo de ação é o aumento do espectro bacteriano de trimetoprima e sulfametoxazol que atuam em etapas diferentes de mesma rota metabólica.

Interações de efeito ocorrem quando dois ou mais fármacos em uso concomitante têm ações farmacológicas similares ou opostas. Podem produzir sinergias ou antagonismos sem modificar farmacocinética ou mecanismo de ação dos fármacos envolvidos. Por exemplo, álcool reforça o efeito sedativo de hipnóticos e anti-histamínicos.

Interações farmacêuticas, também chamadas de incompatibilidade medicamentosa, ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles numa mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente. Devem-se a reações físico-químicas que resultam em

- Alterações organolépticas – evidenciadas como mudanças de cor, consistência (sólidos), opalescência, turvação, formação de cristais, floculação, precipitação, associadas ou não a mudança de atividade farmacológica.
- Diminuição da atividade de um ou mais dos fármacos originais.
- Inativação de um ou mais fármacos originais.
- Formação de novo composto (ativo, inócuo, tóxico).
- Aumento da toxicidade de um ou mais dos fármacos originais.

A ausência de alterações macroscópicas não garante a inexistência de interação medicamentosa.

Interpretação e intervenção

É freqüentemente difícil detectar uma interação medicamentosa, sobretudo pela variabilidade observada entre pacientes. Não se sabe muito sobre os fatores de predisposição e de proteção que determinam se uma interação ocorre ou não, mas na prática ainda é muito difícil prever o que acontecerá quando um paciente individual faz uso de dois fármacos que potencialmente interagem entre si.

Uma solução para esse problema prático é selecionar um fármaco que não produza interação (ex: substituição de cimetidina por outro antagonista H_2), contudo, se não houver esta alternativa, é freqüentemente possível administrar os medicamentos que interagem entre si sob cuidados apropriados. Se os efeitos são bem monitorados, muitas vezes a associação pode ser viabilizada pelo simples ajuste de doses.

Muitas interações são dependentes de dose, nesses casos, a dose do medicamento indutor da interação poderá ser reduzida para que o efeito sobre o outro medicamento seja minimizado. Por exemplo, isoniazida aumenta as concentrações plasmáticas de fenitoína, particularmente nos indivíduos que são acetiladores lentos de isoniazida, e as concentrações podem se elevar até nível tóxico. Se as concentrações de fenitoína sérica são monitoradas e as doses reduzidas adequadamente, as mesmas podem ser mantidas dentro da margem terapêutica.

A incidência de reações adversas causadas por interações medicamentosas é desconhecida. Em muitas situações, em que são administrados medicamentos

que interagem entre si, os pacientes necessitam apenas serem monitorados com o conhecimento dos potenciais problemas causados pela interação.

O médico deve ser informado sobre combinações potencialmente perigosas de medicamentos (cl clinicamente significativas) e o paciente pode ser alertado para observar sinais e sintomas que denotem um efeito adverso.

Os medicamentos mais associados à ocorrência de efeitos perigosos quando sua ação é significativamente alterada são aqueles com baixo índice terapêutico (ex.: digoxina, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio e ciclosporina) e os que requerem controle cuidadoso de dose (ex.: anticoagulantes, anti-hipertensivos ou antidiabéticos). Além de serem usados cronicamente, muitos desses são biotransformados pelo sistema enzimático do fígado.

Muitos pacientes podem fazer uso concomitante de medicamentos que interagem entre si sem apresentarem evidência de efeito adverso. Não é possível distinguir claramente quem irá ou não experimentar uma interação medicamentosa adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática, e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos são os mais suscetíveis. A população idosa freqüentemente se enquadra nesta descrição, portanto, muitos dos casos relatados envolvem indivíduos idosos em uso de vários medicamentos.

Muitas interações medicamentosas não apresentam conseqüências sérias e muitas que são potencialmente perigosas ocorrem apenas em uma pequena proporção de pacientes. Uma interação conhecida não necessariamente ocorrerá na mesma intensidade em todos pacientes.

Orientações gerais

Os profissionais de saúde devem estar atentos às informações sobre interações medicamentosas e devem ser capazes de descrever o resultado da potencial interação e sugerir intervenções apropriadas. Também é responsabilidade dos profissionais de saúde aplicar a literatura disponível para uma situação e de individualizar recomendações com base nos parâmetros específicos de um paciente.

É quase impossível lembrar de todas as interações medicamentosas conhecidas e de como elas ocorrem, por isso, foram inseridas neste Formulário, para uma rápida consulta, aquelas que a literatura especializada classifica como clinicamente relevantes e que estejam bem fundamentadas. Além disso, há princípios gerais que requerem pouco esforço para memorização:

- Esteja alerta com quaisquer medicamentos que tenham baixo índice terapêutico ou que necessitem manter níveis séricos específicos (ex.: glicosídeos digitálicos, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio, imunossuppressores, anticoagulantes, citotóxicos, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, anti-infecciosos ou antidiabéticos etc.).
- Lembre-se daqueles medicamentos que são indutores enzimáticos (ex.: barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina, tabaco etc.) ou inibidores enzimáticos (ex.: alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, hidrocloramida, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil).
- Analise a farmacologia básica dos medicamentos considerando problemas óbvios (depressão aditiva do Sistema Neural Central, por exemplo) que não sejam dominados, e tente imaginar o que pode acontecer se medicamentos que afetam os mesmos receptores forem usados concomitantemente.
- Considere que os idosos estão sob maior risco devido à redução das funções hepática e renal, que interferem na eliminação dos fármacos.

- Tenha em mente que interações que modificam os efeitos de um fármaco também podem envolver medicamentos de venda sem prescrição, fitoterápicos (ex. contendo *Hypericum perforatum*, conhecida no Brasil como erva-de-são-jão), assim como certos tipos de alimentos, agentes químicos não-medicinais e drogas sociais, tais como álcool e tabaco. As alterações fisiológicas em pacientes individuais, causadas por fatores como idade e gênero, também influenciam a predisposição a reações adversas a medicamentos resultantes de interações medicamentosas.

Efeito de alimentos sobre a absorção de medicamentos

Alimentos atrasam o esvaziamento gástrico e reduzem a taxa de absorção de muitos fármacos; a quantidade total absorvida de fármaco pode ser ou não reduzida. Contudo, alguns fármacos são preferencialmente administrados com alimento, seja para aumentar a absorção ou para diminuir o efeito irritante sobre o estômago.

Incompatibilidades químicas entre fármacos e fluidos intravenosos

As reações físico-químicas que ocorrem quando fármacos são misturados em fluidos intravenosos, causando precipitação ou inativação, são denominadas “incompatibilidades químicas”.

Como precaução geral, os medicamentos não devem ser adicionados a sangue, soluções de aminoácidos ou emulsões lipídicas. Certos fármacos, quando adicionados a fluidos intravenosos, podem ser inativados por alteração do pH, por precipitação ou por reação química. A benzilpenicilina e a ampicilina perdem potência 6 a 8 horas após serem adicionadas a soluções de glicose devido à acidez destas. Alguns fármacos se ligam a recipientes plásticos e equipos, por exemplo, diazepam e insulina. Aminoglicosídeos são incompatíveis com penicilinas e heparina. Hidrocortisona é incompatível com heparina, tetraciclina e cloranfenicol.

Referências

1. Stockley IH. *Drug Interactions*. 5th. ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
2. Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2002.
3. World Health Organization. *WHO Model Formulary 2006*. Geneva: World Health Organization; 2006. [CD-ROM]

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

José Gilberto Pereira

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM) como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta) ¹⁻³.

Reação adversa a medicamento também pode ser entendida como reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dosagem ou cessação do tratamento ¹.

Reações adversas a medicamentos são classificadas com base em diferentes critérios. A classificação de RAM mais aceita atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson ^{4,5} que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis.

As reações do tipo A resultam de uma ação ou de um efeito farmacológico exagerado e dependem da dose empregada, após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis e podem ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar de incidência e repercussões altas na comunidade, a letalidade é baixa. Englobam reações produzidas por superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, citotoxicidade, interações medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica empregada. Podem ser tratadas mediante ajuste de doses ou substituição do fármaco ^{2,4,6,7}.

As reações do tipo B caracterizam-se por serem totalmente inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, incomuns, independentes de dose, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis e sendo observadas freqüentemente no pós-registro. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes ^{2,4,6,7}.

Esta classificação tem sido gradualmente estendida e denominada por outras letras do alfabeto, incluindo tipo C (reações dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de retirada), e tipo F (reações que produzem falhas terapêuticas) ⁵.

As conseqüências às reações adversas a medicamentos são muito variáveis, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como hospitalização, incapacitação ou até morte. A letalidade por RAM pode alcançar 5% dos indivíduos acometidos, e cerca da metade (49,5%) das mortes e 61% das hospitalizações por RAM ocorrem em pacientes com 60 anos e mais. Alguns estudos mostraram que cerca de 4% das admissões hospitalares nos Estados Unidos são devidas a RAM e que 57% destas reações não são reconhecidas no momento da admissão. Somando-se pacientes com RAM sérias que exigem hospitalização àqueles com RAM ocorridas durante a hospitalização atinge mais de 2,2 milhões de pessoas por ano, 6.000 pacientes, por dia. Nas duas situações, segundo o consenso de vários pesquisadores, em 32% a 69% essas reações são previsíveis ^{8,9}.

Na Europa, estima-se que 3% a 8% das admissões hospitalares são conseqüentes de RAM. Esse número pode chegar a 17% quando se trata de paciente

idoso. Já a incidência de RAM em pacientes hospitalizados atinge a casa dos 20% ¹⁰. Na Inglaterra, verificou-se que 6,5% das emergências hospitalares e 38.000 admissões hospitalares anuais ocorreram em consequência de RAM ¹¹. Revisões sistemáticas e metanálises recentes estimam que a taxa de mortalidade devida a RAM, na população geral, é em torno de 0,15% ¹².

No Brasil, em 2000, identificou-se a ocorrência de 25,9% de RAM em pacientes admitidos num hospital terciário, sendo que em 19,1% a reação foi causa da admissão e 80,8% ocorreu durante a permanência hospitalar ¹³.

As RAM são mais comuns do que se pode esperar e nunca se pode garantir que um medicamento seja completamente seguro. A determinação precisa do número de RAM ocorridas é, entretanto, virtualmente impossível face as dificuldades em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações de RAM. A variabilidade da gravidade, as variedades de medicamentos pelos quais são causadas e os sítios de ocorrência fazem da identificação de uma RAM um processo bastante complexo ¹⁴.

O primeiro passo para se identificar uma suspeita de RAM é distingui-la dos erros de medicação. Estes consistem em desvios no processo da medicação, incluindo erros de prescrição, transcrição da prescrição, dispensação, administração ou monitoramento. Todavia, RAM advindas de erros de medicação acontecem e são consideradas previsíveis ¹⁵.

De maneira geral, alguns dos seguintes aspectos devem ser observados na identificação e validação de uma suspeita de RAM: existência de dados epidemiológicos prévios, relação temporal com o uso do fármaco, resposta frente à cessação e reintrodução do fármaco, identificação de causas alternativas, presença de alterações nos exames laboratoriais ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos ¹⁶.

Outra abordagem na identificação de RAM refere-se à gravidade com que se apresentam. Aquelas consideradas de leve à moderada são geralmente encontradas durante a realização dos Ensaios Clínicos, já as graves e sérias requerem maior atenção, uma vez que a incidência destas ocorre principalmente no pós-registro, podendo determinar a elevação dos custos em saúde e prejuízo irreparável aos pacientes afetados. Uma RAM grave é designada pela intensidade que a mesma ocorre, enquanto que a de natureza séria diz respeito aos possíveis desfechos da reação, determinado o quanto ameaçadora e fatal ela pode ser, ou pelo poder de produzir seqüelas incapacitantes no paciente ¹⁴.

As reações sérias normalmente apresentam-se em sítios dermatológicos e hematológicos e são caracterizadas pela interação do fármaco com o sistema imune humano. Sendo o que mais preocupa sobre esses tipos de reações é que não se pode prever a ocorrência das mesmas, tornando-as potencialmente ameaçadoras. Dessa forma, a maneira de preveni-las seria não administrar o medicamento ¹⁵.

A máxima *primum no nocere* (em primeiro lugar não causar dano) fundamenta o que na atualidade se denomina relação benefício-risco terapêutico, e implica o uso racional dos medicamentos. A partir do conhecimento e das evidências, a decisão clínica torna-se mais reflexiva e assertiva, de maneira a buscar maiores níveis de segurança para o paciente por ocasião das intervenções terapêuticas ¹⁷.

Todo o escopo do monitoramento internacional pós-registro dos fármacos tem sede no *Uppsala Monitoring Centre* da Organização Mundial da Saúde. É para este centro que seguem as notificações de ocorrências de RAM originadas nos 68 países membros. O Brasil integra o programa desde 2001, quando foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) e implantado o Sistema Nacional de Farmacovigilância. O CNMM está localizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mais especificamente na

Gerência de Farmacovigilância. O Sistema encontra-se em processo de implementação e vem utilizando algumas estratégias de expansão como a Rede de Hospitais Sentinela e o Programa de Farmácias Notificadoras¹⁸.

Em apoio ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIM) e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT) são serviços apropriados ao suporte das ações de monitorização de medicamentos e reações adversas, entre outras. Atuando, segundo as características de cada um, como fonte de informação farmacológica, terapêutica e toxicológica atualizada, objetiva, oportuna e independente, e de assistência toxicológica, com base na literatura científica internacionalmente reconhecida¹⁹.

O CNMM está apto a receber as notificações de RAM provenientes de todo território nacional. No entanto, para que o Sistema se concretize, são necessários sensibilização e reconhecimento pelos profissionais da Saúde da importância e do impacto de se consolidar dados sobre RAM, e conseqüentemente a integração desses profissionais ao Sistema¹⁸.

A notificação de suspeita de RAM é voluntária, portanto, sua prossecução depende totalmente do interesse e da responsabilidade do profissional com relação ao paciente atendido e com a saúde da coletividade. As autoridades sanitárias orientam para que sejam notificadas ao menos as RAM ocorridas com medicamentos recém-introduzidos no mercado, ou ainda que sejam fatais, ameaçadoras, incapacitantes, que resultem em hospitalização ou aumento de permanência hospitalar, que determinem anomalias congênitas, ou sejam clinicamente severas^{12,15}.

Ainda, retornando à questão da relação benefício-risco do uso de medicamentos, se torna evidente que a consolidação no Sistema, das RAM ocorridas no país, pode subsidiar decisões para alterações de bulas, restrições de uso e até a retirada de medicamentos do mercado ou mudança da categoria de venda destes produtos pela autoridade sanitária reguladora^{3,18}.

Voltando-se para o arsenal farmacoterapêutico empregado no país, verifica-se que vários medicamentos, cuja venda foi condenada em outros países, são comumente utilizados por nossa população. E que, embora, evidências científicas apontem para a retirada desses medicamentos do mercado, ainda assim se faz necessário que dados farmacoepidemiológicos de caráter local sejam fornecidos pela rede de saúde, tendo em vista melhorar a eficiência da regulação de medicamentos no país. Dessa forma, pode-se contribuir para que os medicamentos utilizados pela sociedade brasileira sejam eficazes e seguros.

Referências

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct; 356(9237): 1255-9.
2. Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos [in Portuguese]. In: Gomes MJVM, Moreira AM. Org. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2001:125-45.
3. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento [in Spanish]. In: Laporte JR, Tognoni G. eds. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson; 1993: 99-100.
5. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions (dose relatedness, timing, and patient susceptibility) (Education and Debate). *BMJ* 2003 Nov 22; 327: 1222-25.

Reações adversas a medicamentos

6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 Apr 15; 279:1.200-05.
7. Lee A, Thomas SHL. Adverse drug reactions. In: Walker R, Edwards C. eds. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2003:33-46.
8. Public Citizen's Health Research Group. Adverse drug reactions: how serious is the problem and how often and why does it occur. [Cited Jun 02 2007]. Available from: <http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=4> .
9. Moore N et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department at general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Mar; 45(3):301-8.
10. Pirmohamed M. Adverse drug reactions: a preventable problem. *Clin Pulse*, 2004; 68:63-7.
11. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57(2):121-6.
12. British Medical Association. Reporting adverse drug reactions: a guide for healthcare professionals. London: BMA Board of Science; 2006.
13. Camargo, AL. Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário [in Portuguese]. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre; 2005.
14. Ghandi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care* 2000; 12(1):69-76.
15. Australian Department of Health and Age Care. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Sidney: TGA; 2000.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 46:239-45.
17. Dukes MNG. Foreword. In: Aronson JK, eds. *Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Farmacovigilância*. [cited Dec 13 2007]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>
19. II Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos, 2007, Florianópolis. Os Centros de Informação sobre Medicamentos e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica como estratégias para o uso racional de medicamentos: desafios para a informação confiável e independente [in Portuguese]. Oficina Pré-Congresso. Anais eletrônicos [CD-ROM]. Florianópolis: Ministério da Saúde/ANVISA/OPS-OMS/UFSC; 2007.

SEÇÃO A

MEDICAMENTOS USADOS EM
MANIFESTAÇÕES GERAIS DE DOENÇAS

I ANESTÉSICOS E ADJUVANTES

1	ANESTÉSICOS E ADJUVANTES	43
1.1	Anestésicos gerais	43
1.1.1	Agentes de inalação e oxigênio	43
	halotano	45
	isoflurano	46
	óxido nitroso	47
	oxigênio	49
1.1.2	Agentes intravenosos	50
	cloridrato de cetamina	51
	propofol	53
	tiopental sódico	55
1.1.3	Medicamentos adjuvantes da anestesia geral e usados em procedimentos	
	anestésicos de curta duração	56
	citrato de fentanila	58
	cloridrato de midazolam e maleato de midazolam	60
	diazepam	63
	sulfato de atropina	65
	sulfato de morfina	67
1.2	Anestésicos locais	70
	cloridrato de bupivacaína	72
	cloridrato de bupivacaína + glicose	74
	cloridrato de lidocaína	75
	cloridrato de lidocaína + glicose	78
	cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina	80
	cloridrato de prilocaína + felipressina	82
1.3	Bloqueadores neuromusculares periféricos e anticolinesterásicos	83
	besilato de atracúrio	86
	brometo de pancurônio	88
	brometo de piridostigmina	89
	cloreto de suxametônio	91
	metilsulfato de neostigmina	93

1 ANESTÉSICOS E ADJUVANTES

Lenita Wannmacher

Anestésicos são fármacos usados para abolir temporariamente, com ou sem perda da consciência, as sensações dolorosas, a fim de que se realizem procedimentos cirúrgicos ou outros indutores de dor, desconforto ou desprazer. Dividem-se em anestésicos gerais ou locais. Para que haja anestesia cirúrgica plena, é muitas vezes necessário usar fármacos que potencializam o efeito dos anestésicos gerais, com isso reduzindo suas doses e a toxicidade correspondente, ou corrigem seus efeitos adversos. Tais agentes podem ser empregados em diferentes fases: pré-anestesia (período pré-operatório), indução, manutenção e recuperação anestésicas (período intra-operatório) e recuperação pós-anestésica (período pós-operatório).

1.1 Anestésicos gerais

São depressores do sistema nervoso central que produzem anestesia geral. Esta corresponde à abolição, de forma previsível e reversível, de percepção de sensações e de estado de consciência. A anestesia geral envolve a combinação dos seguintes elementos: inconsciência, amnésia, analgesia, relaxamento muscular e bloqueio de respostas neuro-humorais ao estresse anestésico-cirúrgico. Porém, nem sempre a presença de todos é necessária, nem com a mesma intensidade. Os anestésicos gerais classificam-se em agentes de inalação e intravenosos, usados em indução (estabelecimento do estado de inconsciência) e manutenção (preservação da perda de consciência e de adequados níveis de analgesia, relaxamento muscular e bloqueio de reflexos neurovegetativos) anestésicas. As necessidades decorrentes de cada procedimento anestésico-cirúrgico habitualmente levam à administração concomitante de anestésicos de inalação e intravenosos em indução e manutenção da anestesia, permitindo manuseio mais preciso e seguro das condições do paciente e favorecendo uso de menores doses, com redução de toxicidade¹⁴.

1.1.1 Agentes de inalação e oxigênio

Incluem líquidos voláteis (halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano), transformados em gases por aparelhagem apropriada (vaporizadores), e gases (óxido nítrico), administrados por meio do trato respiratório. Geralmente se administram em conjunto com **oxigênio**, gás natural utilizado como diluente e carreador. Este, quando empregado intermitentemente e em concentração superior à do ar ambiente, restaura a concentração necessária às demandas metabólicas em face de eventual depressão ventilatória.

Os líquidos voláteis são potentes hipnóticos, mas pobres analgésicos. Determinam depressão respiratória e cardiovascular. Todos podem desencadear hipertermia maligna. São usados em indução anestésica quando há contra-indicação para agentes intravenosos (difícil acesso venoso em crianças, difícil intubação) e, mais comumente, em manutenção da anestesia.

Halotano é o agente de mais amplo uso clínico, por ser potente hipnótico, bem tolerado, não-irritante (não aumenta secreções brônquicas e salivares) ou inflamável. Permite alterações rápidas de profundidade anestésica e rápido despertar. É broncodilatador, estando especialmente indicado em pacientes asmáticos. Como relaxa a musculatura lisa uterina, seu uso favorece a manipulação fetal em certos procedimentos obstétricos. Tem baixo potencial emetogênico no pós-operatório. Pode causar depressões respiratória e cardíaca, com surgimento de hipotensão, bradicardia e arritmias ventriculares. Pode desencadear hepatopatia leve em 20% a 25% dos pacientes, logo após a exposição, com quadro clínico geralmente despercebido, aumento transitório e leve dos níveis de tran-

saminases séricas e evolução relativamente rápida e favorável. Também pode induzir lesão hepática grave, com alto índice de mortalidade, de rara ocorrência (1: 35.000 anestésias em adultos e ainda menor em crianças) e início tardio (três dias a três semanas após exposição), associada a exposições repetidas a curtos intervalos de halotano. Apesar disso, não há contra-indicação para seu uso em pacientes com doença hepática prévia compensada.

Comparativamente a halotano, enflurano determina menor incidência de arritmias cardíacas, náuseas, vômitos e tremores pós-operatórios, mas ocasiona indução e recuperação relativamente lentas e hiperatividade motora, com contração muscular e padrão convulsivo no eletroencefalograma (EEG). Não é recomendado a pacientes com anormalidades prévias no EEG ou história de convulsão. Sevoflurano tornou-se popular como agente indutor, especialmente em anestésias pediátricas. Tem início de efeito e recuperação rápidos. Como agente de manutenção é menos empregado, devido a seu preço e à produção de metabólito (composto A) potencialmente nefrotóxico em estudos experimentais, mas de pequena ocorrência clínica. Desflurano é o menos potente dos anestésicos voláteis. Facilmente volatiliza para o meio, requerendo vaporizadores especiais, o que encarece sua administração. É irritante para as vias aéreas e pode causar tosse, salivação excessiva e laringoespasma. Quando utilizado em crianças, 50% desenvolvem laringoespasma. Na manutenção, determina rápido início de efeito, e a recuperação, mesmo após administração prolongada, é igualmente rápida.

Isoflurano é menos potente anestésico do que halotano, mas tem margem de segurança cardiovascular aparentemente maior do que a de halotano e enflurano. No entanto, determina a chamada síndrome do roubo coronariano. Tal alteração pode ser minimizada, evitando-se hipotensão e taquicardia significativas no período intra-operatório. Não interfere com condução atrioventricular e não precipita arritmias. Tais características beneficiam pacientes cardiopatas. Aumenta discretamente fluxo sanguíneo cerebral e reduz metabolismo cerebral e pressão intracraniana, estando indicado em neurocirurgia. Pode causar hepatotoxicidade, mas o risco é menor do que com halotano.

Óxido nítrico já está sob a forma de gás no meio exterior. É pobre hipnótico, pelo que não é usado sozinho. No entanto, apresenta efeito analgésico significativo, o que justifica sua associação a outros agentes anestésicos gerais na fase de manutenção, permitindo redução das doses destes e propiciando menor depressão de sistemas cardiovascular e respiratório. Na concentração subanestésica de 20%, seu efeito analgésico equivale ao de 15 mg de morfina. Óxido nítrico não irrita as vias aéreas, mas restringe o suprimento de oxigênio na mistura inspirada, sendo contra-indicado em casos de obstrução intestinal, pneumotórax, bolhas ou cistos pulmonares e cirurgias com colocação de enxertos timpânicos, pois se soma ao nitrogênio que habitualmente preenche esses locais, determinando aumento de volume gasoso e pressão no interior das cavidades. Sua presença em equipamentos de anestesia demanda disponibilidade de alarmes e sistemas de controle para prevenir liberação de misturas gasosas hipóxicas.

HALOTANO

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2006: item 1.1.1

Apresentação

- Líquido volátil.

Indicação¹

- Indução e manutenção da anestesia geral.

Contra-indicações^{1, 2, 4-6}

- Hipersensibilidade ao halotano ou outro agente halogenado.
- Suspeita ou conhecimento de suscetibilidade à hipertermia maligna.
- Pacientes que após exposição ao halotano desenvolveram doença hepática aguda ou icterícia.

Precauções^{1, 2-6}

- Idosos são mais suscetíveis a hipotensão e depressão circulatória induzidas pelo anestésico.
- Cautela em pacientes com doença coronária e arritmia, miastenia grave, pressão intracraniana aumentada, porfiria, feocromocitoma.
- Pode agravar condições em que há aumento da pressão intracraniana.
- Evitar exposições repetidas em curto período de tempo. O tempo mínimo entre cada exposição deve ser de 4 a 8 semanas.
- Adequada hidratação pré-operatória previne hipotensão grave no trans-operatório.
- Evitar em pacientes que após exposição ao halotano desenvolveram doença hepática aguda ou icterícia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1-3, 5, 6}

Adulto

Indução da anestesia

- De 2 a 4% com oxigênio ou com mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via respiratória.

Manutenção da anestesia

- De 0,5 a 2% com oxigênio ou com mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via respiratória.

Criança

Indução da anestesia

- De 1,5 a 2% com oxigênio ou com mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via respiratória.

Manutenção da anestesia

- De 0,5 a 2% com oxigênio ou com mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via respiratória.

Observação

- Deve ser utilizado vaporizador calibrado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Início da ação: 1,3 a 3,5 minutos.
- Duração: 4 a 16 minutos.
- Metabolismo: fígado (20%).
- Excreção: pulmões (80% em forma inalterada).

Efeitos adversos^{1, 2, 4, 5}

- Tremor, febre, hipertermia maligna, delírio, hipoxia, depressão respiratória, aumento da pressão intracraniana.
- Náusea e vômito.
- Hepatotoxicidade.
- Carboxiemoglobinemia.

- Arritmias.
- Porfíria.

Interações medicamentosas ^{5, 10}

- Efeito sinérgico com uso concomitante de óxido nitroso.
- Bloqueadores neuromusculares periféricos potencializam os efeitos de halotano sobre musculatura esquelética.
- Depressores do SNC reduzem a concentração alveolar mínima e aumentam o efeito depressor.
- Simpaticomiméticos aumentam arritmias cardíacas por sensibilização miocárdica.
- Antidepressivos tricíclicos, cetamina e tiopental aumentam as arritmias ventriculares.
- Erva-de-são-joão: aumenta risco de colapso cardiovascular. Seu uso deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.
- Cetamina pode determinar hipotensão. A pressão arterial deve ser monitorada.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- Deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, e ao abrigo de luz e ar.
- Manter em embalagem hermética e de material resistente à luz.
- É incompatível com plástico, borracha e diversos metais.
- Não é inflamável.
- Soluções amarelecidas devem ser descartadas.

ISOFLURANO

Thais Furtado de Souza

Na Renome 2006: item 1.1.1

Apresentações

- Líquido volátil.

Indicação ^{2, 5}

- Anestesia geral para neurocirurgias.

Contra-indicações ^{2, 5}

- Hipersensibilidade ao isoflurano ou outro agente halogenado.
- Hipertermia maligna.

Precauções ^{4, 5}

- Idosos são mais suscetíveis à hipotensão e à depressão circulatória por indução anestésica.
- Há risco de hipercalemia em pacientes pediátricos.
- Cautela em pacientes com doença arterial coronariana pelo risco de indução da “síndrome do roubo coronariano”, com redistribuição do fluxo sanguíneo para longe da área estenosada (perfusão luxuriante), agravando o quadro de má perfusão miocárdica.
- Com doses mais elevadas há maior risco de hipotensão, depressão respiratória e aumento da pressão do fluido cerebrospinal.
- Pode reagir com absorventes de dióxido de carbono (CO₂), produzindo monóxido de carbono o que pode resultar em níveis elevados de carboxihemoglobina em alguns pacientes.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3-5}

Adulto e criança

- De 1 a 2,5% de oxigênio com óxido nitroso, e adicionalmente 0,5 a 1%, se for utilizado apenas oxigênio.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Início de efeito: 7 a 10 minutos.
- Ocorre mínima biotransformação.

Efeitos adversos ^{2, 4, 5}

- Tremor, febre, hipertermia maligna, delírio pós-anestesia, dor de cabeça, depressão respiratória.
- Náusea, vômito.
- Diminuição da função hepática.

Interações medicamentosas ^{5, 10}

- Cloroquina, cisaprida, tioridazina, bepridil, mesoridazina, ziprasidona ou pimozida: risco de cardiotoxicidade.
- Vecurônio, atracúrio, pancurônio, tubocurarina, doxacúrio ou cisatracúrio: pode resultar em depressão respiratória. A dose de relaxante muscular deve ser reduzida caso a co-administração seja necessária. Em procedimentos longos, a dose e a frequência da infusão devem ser reduzidas.
- Labetalol pode ocasionar hipotensão. A função cardíaca deve ser monitorizada, particularmente em pacientes com disfunção cardíaca pré-existente.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para evitar atividades que requeiram atenção e coordenação nas 24 horas pós-anestesia.
- Orientar para evitar o uso de bebida alcoólica e depressores do SNC durante o período de 24 horas pós-anestesia.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- Deve ser armazenado em temperatura entre 15 e 30 °C.
- A embalagem deve ser hermeticamente fechada e de material resistente à luz.

ÓXIDO NITROSO

Liziane Maahs Flores

Na Renome 2006: item 1.1.1

Sinonímia¹³

- Monóxido de dinitrogênio, gás hilariante.

Apresentação

- Gás inalante.

Indicações ^{1-3, 6, 13}

- Indução e manutenção de anestesia geral.
- Coadjuvante de manutenção de anestesia com outros anestésicos gerais (para analgesia).
- Analgesia em emergências traumatológicas, fisioterapia pós-operatória, trabalho de parto e dor em doença terminal.

Contra-indicações ^{1-3, 6}

- Coleção e ar em espaços pleural, pericárdico ou peritoneal.
- Obstrução intestinal.
- Oclusão do ouvido médio.
- Embolismo arterial por ar.
- Doença da descompressão.
- Doença obstrutiva aérea crônica.
- Enfisema pulmonar.
- Pneumotórax.

Precauções ^{1-3, 6}

- Minimizar exposição da equipe de saúde.
- Misturas de partes iguais de óxido nitroso e oxigênio não devem ser usadas para analgesia em pacientes com lesões na cabeça, prejuízos de consciência,

lesões maxilofaciais, doença da descompressão ou aqueles sedados fortemente.

- Não determina hipnose profunda.
- Tem potencial de abuso.
- Em concentrações subanestésicas pode determinar síndrome clínica similar à da anemia perniciosa, com hematopoiese megaloblástica e neuropatia subaguda, por interferência com metabolismo de vitamina B₁₂.
- Pode diminuir formação de células brancas.
- Deve ser administrado com oxigênio, pois pode ocorrer hipóxia. A maior concentração que pode ser administrada com segurança é de 70%.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1-3, 6}

Adultos e crianças

Anestesia

- Administrar em mistura com 25-30% de oxigênio.

Analgesia (sem perda de consciência)

- Administrar em mistura com 50% de oxigênio.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁶

- É rapidamente absorvido na inalação. O coeficiente de partição sangue/gás é baixo, e a maior parte do óxido nitroso inalado é rapidamente eliminado, em forma inalterada, pelos pulmões. Pequenas quantidades se difundem pela pele. A recuperação da anestesia com óxido nitroso é usualmente rápida.

Efeitos adversos^{1-3, 6, 13}

- Hipotensão (5%).
- Manifestações de retirada (pressão arterial pulmonar aumentada, diminuição na pressão parcial de oxigênio arterial, atelectasia, hematuria, hiperglicemia, sepse, infecção, estridor e celulite).
- Neurite periférica.
- Náuseas e vômitos.

Interações medicamentosas^{1, 2, 6}

- Em associação, potencializa a ação de outros anestésicos gerais, relaxante neuromusculares e opióides.
- Aumento de efeito de óxido nitroso: diuréticos (hidroclorotiazida, amilorida, espironolactona, furosemida); antagonistas adrenérgicos (atenolol, propranolol, timolol, metildopa, clonidina); bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino, anlodipino, verapamil); vasodilatadores diretos (hidralazina, nitroprusseto de sódio, nitroglicerina, minoxidil); antagonistas do sistema renina-angiotensina (enalapril); fármacos inibidores da acetilcolinesterase (rivastigmina); antipsicóticos (clorpromazina, flufenazina, haloperidol) e nitratos (dinitrato de isossorbida).
- Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina) aumentam o risco de arritmias e hipotensão.
- Inibidores da MAO (moclobemida, tranilcipromina) devem ser descontinuados 2 semanas antes de cirurgia devido a interações prejudiciais.

Orientações aos pacientes⁶

- Alertar para a possibilidade de afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.

Aspectos farmacêuticos⁶

- Os cilindros contêm 50% de óxido nitroso e 50% de oxigênio, devendo ser protegidos do frio para prevenir separação dos gases.

OXIGÊNIO

Liziane Maahs Flores

Na Rename 2006: item 1.1.1

Apresentação

- Gás inalante.

Indicações ^{1, 6, 15}

- Coadjuvante na anestesia geral, utilizado como diluente para outros gases ou fármacos voláteis.
- Oxigenoterapia em condições de hipoxemia.
- Redução da pressão parcial de nitrogênio em embolia gasosa, pneumotórax, obstrução intestinal.
- Oxigenação hiperbárica.

Contra-indicações ⁶

- Altas concentrações de O₂ devem ser evitadas em pacientes cuja respiração é dependente de CO₂, uma vez que a oxigenação reduz a pressão parcial de dióxido de carbono, e depressão respiratória pode acontecer.

Precauções ^{1, 6, 15}

- Altas concentrações de O₂ no ar inspirado (maiores de 80%) produzem toxicidade e, acima disto, a toxicidade do O₂ será proporcional à concentração e ao tempo de duração da exposição.
- É necessária umidificação do oxigênio no momento de administração.
- Dispositivos de oxigenação devem passar por adequadas técnicas de esterilização e desinfecção.
- As válvulas do cilindro de oxigênio não devem ser engraxadas, e a manipulação dos cilindros exige cuidados com fogo, pois há risco de explosão.
- O uso de oxigênio suplementar em neonatos é controverso.

Esquemas de administração ^{1, 6, 15}

- O oxigênio pode ser administrado por meio de sistemas que aumentem sua concentração no ar inspirado e aparelhos de respiração artificial.
- A dose de oxigênio é expressa em litros por minuto ou porcentagem e deve ser ajustada às necessidades de cada paciente.
- Quando a administração contínua for indicada, as menores concentrações possíveis devem ser empregadas.
- A concentração de oxigênio nos gases anestésicos inspirados nunca deve ser menor que 21%.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹⁵

- A pressão de O₂ no ar inspirado dilui-se como vapor de água e CO₂, correspondendo a 105 mm Hg no alvéolo, nível que rapidamente é igualado, por difusão simples, no sangue. O₂ liga-se ao componente heme da hemoglobina em quantidade proporcional à pressão parcial de O₂ no sangue arterial e o gradiente de concentração determina, por fim, a liberação de O₂ para os tecidos.

Efeitos adversos ^{1, 6, 15}

- Toxicidade pulmonar, hemorragia pulmonar, espessamento do septo alveolar.
- Depressão respiratória, narcose carbônica.
- Irritação do trato respiratório (tosse, ressecamento das mucosas, obstrução nasal, dor de garganta e desconforto subesternal).
- Retinopatia da prematuridade (fibroplasia retrolental) em recém-nascidos mantidos em altas saturações de oxigênio.
- Alcalose metabólica.

Interações medicamentosas ¹

- Bleomicina pode induzir toxicidade pulmonar grave em pacientes expostos a concentrações de O₂ durante anestesia.

1.1.2 Agentes intravenosos

Anestésicos intravenosos incluem barbitúricos, benzodiazepínicos, propofol, etomidato, cetamina e analgésicos opióides. São comumente empregados em pré-medicação e indução anestésica. A indução intravenosa costuma ser mais rápida e suave, sem os inconvenientes causados por aplicação de máscara, inalação de gases com odor desagradável, maior latência de efeito e eventual agitação característica dos planos superficiais de anestesia. São usados no momento da intubação, seguidos de bloqueador neuromuscular periférico. Podem também ser empregados em manutenção da anestesia. Todos podem causar apnéia e hipotensão, pelo que medidas ressuscitadoras devem estar disponíveis.

Cetamina é usado em indução anestésica, com rápida ação hipnótica, analgésica e amnésica, embora mais lenta do que a observada com o tiopental. A recuperação é relativamente lenta. Sua inclusão se deve a mostrar-se útil em procedimentos diagnósticos e cirurgias superficiais de curta duração que precisam de intensa analgesia (como a troca de curativos em grandes queimados). É preferida em crianças submetidas a procedimentos dolorosos de curta duração, pois preserva a estimulação simpática, e em pacientes anestesiados com risco de hipotensão e broncoespasmo. Produz a chamada anestesia dissociativa, caracterizada por marcada analgesia superficial, aumento de tônus muscular esquelético, estimulação cardiovascular (hipertensão e taquicardia) e estado de catalepsia, sendo útil para procedimentos diagnósticos e terapêuticos fora de salas de cirurgia¹⁶. Em doses subanestésicas, pode produzir analgesia sem hipnose¹⁷. Contrariamente a outros anestésicos intravenosos, aumenta fluxo cerebral e estimula função cardíaca (pressão sanguínea, frequência e débito cardíacos), sem ser arritmogênica. Causa broncodilatação, com vantagem em pacientes asmáticos. É eficaz indutor na presença de choque hipovolêmico, determinando maior estabilidade cardiovascular. Entretanto, seu uso em pacientes chocados já há algum tempo ou com estresse significativo do sistema nervoso autônomo pode resultar em profunda depressão cardiovascular, resultante de depressão miocárdica¹⁷. Estimula secreção salivar, obrigando à administração prévia de anticolinérgico (atropina). Sua principal desvantagem é a indução de alucinações e outras seqüelas psicóticas transitórias.

Propofol é sedativo e hipnótico de ação ultracurta usado em indução e manutenção da anestesia geral em adultos e crianças acima de três anos de idade. Propicia indução suave, com ausência de irritabilidade de vias aéreas¹⁸. A recuperação anestésica após dose única é rápida (5 minutos)¹⁸, levemente mais vantajosa do que a recuperação de tiopental (em 5 a 8 minutos), o que se torna especialmente importante em procedimentos de curta duração ou realizados em nível ambulatorial. Propofol tem propriedades antiemética, anticonvulsivante e antipruriginosa¹⁸. Produz proteção cerebral durante isquemia focal. Não afeta o tônus das musculaturas brônquica ou esquelética, nem tem propriedade analgésica. Entretanto, causa dor à injeção, hipotensão arterial, bradycardia, depressão respiratória e risco de infecção^{14,18}. Em crianças de qualquer idade induziu menos agitação na emergência do que sevoflurano¹⁹. Parece reduzir a necessidade de analgésicos no período pós-operatório, por meio de ação sobre receptores glutamatérgicos. Há limitada evidência sobre o uso de doses subanestésicas intravenosas (120 mg, infundidos em 30 minutos) de propofol para tratamento de enxaqueca crônica intratável.²⁰ Propofol tem sido usado para sedar pacientes neurocirúrgicos, visando reduzir elevações de pressão intracraniana. Associação de propofol com morfina produziu melhor controle da pressão intracraniana, em comparação com morfina isoladamente, para o tratamento de lesão cerebral traumática grave²¹.

Tiopental é barbitúrico de ação ultracurta com grande capacidade hipnótica, sendo o mais freqüentemente usado em indução anestésica. Tem segurança

estabelecida. Tiopental ainda é o anestésico injetável padrão para indução anestésica porque determina rápida perda da consciência (em 10 a 30 segundos) e pronta recuperação da consciência (em 5 a 8 minutos), devido à sua rápida redistribuição do cérebro para outros tecidos. No entanto, seu metabolismo é lento (aproximadamente 12 horas), o que pode contribuir para períodos de recuperação mais prolongados em relação a propofol²². É destituído de propriedades analgésica e relaxante muscular. Em baixas doses (25 a 150 mg), causa hiperalgesia¹⁴. É especialmente indicado em casos de hipertensão intracraniana, pois reduz – na dependência da dose – metabolismo e fluxo sanguíneo cerebrais, com acentuada diminuição da pressão intracraniana. A perfusão cerebral não é comprometida porque a pressão intracraniana diminui mais que a pressão arterial média. Tais efeitos, em associação com propriedade anticonvulsivante, tornam-no apropriado para indução anestésica em procedimentos neurocirúrgicos¹⁴.

CLORIDRATO DE CETAMINA

Thais Furtado de Souza

Na Renome 2006: item 1.1.2

Apresentação

- Solução injetável 57,67 mg/mL- equivalente a 50 mg de cetamina por mL.

Indicações¹

- Indução e manutenção da anestesia geral.
- Analgesia em procedimentos dolorosos de curta duração.

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5, 9}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, angina.
- Elevação da pressão intracraniana.
- Histórico de acidente cerebrovascular, trauma cerebral, aneurisma.
- Tirotoxicose.
- Alucinações e desordens psiquiátricas.

Precauções^{1, 2, 4-6, 9, 11}

- Podem ocorrer reações até 24 horas pós-anestésicas: alucinações, delírio, sonhos vívidos, comportamento irracional, confusão mental.
- Pode determinar dependência em uso prolongado.
- Cautela em pacientes com histórico de uso abusivo de álcool.
- Devido à ocorrência de salivação excessiva e laringoespasmos, não deve ser utilizado como agente único nas intervenções cirúrgicas ou diagnósticas da faringe, laringe ou árvore brônquica.
- Agente anticolinérgico pode ser utilizado para reduzir salivação.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): A (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1-5, 9}

Adulto

Indução da anestesia

- De 1 a 4,5 mg/kg, por via intravenosa, ou:
- De 6,5 a 13 mg/kg, por via intramuscular.

Manutenção da anestesia

- De 10 a 45 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa de solução com concentração de 1 mg/mL.

Analgesia

- Dose inicial de 3 a 8 mg/kg, por via intramuscular.

Criança*Indução da anestesia*

- De 1 a 2 mg/kg, por via intravenosa. Ou: 0,5-2 mg/kg, por infusão intravenosa de solução com concentração de 1 mg/mL. Ou: 4-13 mg/kg, por via intramuscular.

Manutenção da anestesia

- De 10 a 45 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa de solução com concentração de 1 mg/mL.

Analgesia

- Dose inicial de 3 a 8 mg/kg, por via intramuscular.

Administração

- Injeção intravenosa deve ser aplicada no período de 1 minuto.
- Infusão intravenosa é feita por meio de solução com concentração final de 1 mg/mL, infundida à velocidade de 0,5 mg/kg/minuto.
- A diluição pode ser feita com solução fisiológica, solução glicosada a 5% ou água para injeção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 2, 4, 5, 9}

- Início da ação: 1 a 2 minutos (anestesia e analgesia por via intravenosa) e 3 a 8 minutos (anestesia por via intramuscular).
- Duração: 5 a 15 minutos (intravenosa) e 12 a 25 minutos (intramuscular).
- Meia-vida: 11 a 17 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (90%).
- A recuperação ocorre entre 1 e 2 horas, sendo mais demorada após administração intramuscular.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5, 9}

- Hipertensão ou hipotensão arterial, taquicardia ou bradicardia, arritmia cardíaca.
- Movimentos tônicos-clônicos, tremor, alucinações visuais, sonhos vívidos, nistagmo, diplopia.
- Depressão respiratória.
- Anorexia, náusea, vômito, salivação.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de cetamina: antidepressivos inibidores seletivos de receptores de serotonina, antidepressivos tricíclicos, antiinflamatórios não-esteróides, bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, antifúngicos azólicos, macrolídeos, fluoroquinolonas, hormônio da tireóide, barbitúricos.
- Halotano em conjunto pode diminuir a pressão arterial.
- Uso concomitante de atracúrio e cetamina pode causar bloqueio neuromuscular.

Orientações aos pacientes ^{1, 4, 5}

- Alertar para o possível surgimento de tontura, sonolência, confusão e incoordenação psicomotora.
- Se receber alta dentro do período de 24 horas após o procedimento, deve ser acompanhado até a casa, não deve dirigir, operar máquinas ou praticar qualquer atividade perigosa que necessitar atenção.
- Orientar para evitar o uso de bebida alcoólica e de outros depressores do SNC no período de 24 horas.
- Notificar imediatamente se ocorrerem sintomas alérgicos (coceira, inchaço em mãos, rosto, boca ou garganta, distúrbios respiratórios), alteração no batimento cardíaco, desmaio e dor, vermelhidão ou formação de bolhas no local da injeção.
- Notificar a ocorrência de tosse, visão dupla, enrijecimento muscular, náusea, vômito ou perda de apetite, vermelhidão ou leve erupção da pele.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5, 6}

- Manter em temperatura entre 15 e 30 °C, protegido da luz e do calor.
- Para administração intravenosa, a concentração de 100 mg/mL deve ser diluída antes da aplicação em igual volume de água para injeção, cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5%.
- Cetamina e barbitúricos não devem ser preparados na mesma seringa, pois ocorre formação de precipitado.
- Diazepam e cetamina são incompatíveis.

PROPOFOL

Thais Furtado de Souza

Na Renome 2006: item 1.1.2

Apresentação

- Emulsão injetável 10 mg/mL.

Indicações^{4, 5}

- Indução e manutenção da anestesia geral.
- Tratamento de agitação em pacientes intubados e em ventilação mecânica.

Contra-indicações^{4, 5, 9, 13}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Nos casos em que a anestesia geral ou sedação são contra-indicadas.

Precauções^{2-5, 9, 13}

- Ajustar a dose em pacientes idosos e debilitados.
- Uso pediátrico aprovado para pacientes acima de 3 anos (indução anestésica) e acima de 2 meses (manutenção anestésica).
- Cautela em pacientes com hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, diabetes melito, pancreatite, hipotensão, hipovolemia, doença cardíaca grave, doença respiratória, epilepsia, pressão intracraniana aumentada, doença hepática grave.
- A suspensão abrupta da infusão pode ocasionar rápido despertar, ansiedade, agitação, tremor, irritabilidade.
- Propofol não induz analgesia. Se necessário, analgésico precisa ser dado concomitantemente.
- A sedação não está indicada em menores de 17 anos.
- A administração intravenosa rápida pode ocasionar depressão cardiorrespiratória, principalmente, em pacientes idosos, debilitados ou hipovolêmicos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração²⁻⁵

Adultos

Indução da anestesia

- De 2 a 2,5 mg/kg, por via intravenosa. Ou: 20-40 mg, por infusão intravenosa, até obtenção de resposta.
- Pacientes idosos, debilitados ou hipovolêmicos: 1-1,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 10 segundos, até obtenção de resposta.

Manutenção da anestesia

- De 6 a 12 mg/kg/hora, por infusão intravenosa. Ou: 25-50 mg, por via intravenosa; repetir de acordo com a resposta.
- Pacientes idosos, debilitados ou hipovolêmicos: 3-6 mg/kg/hora, por infusão intravenosa.

Sedação em tratamento intensivo

- De 0,3 a 4 mg/kg/hora, por infusão intravenosa.

Sedação em procedimento diagnóstico ou cirúrgico

- De 0,5 a 1 mg/kg, por infusão intravenosa durante 1 a 5 minutos (inicial), seguida de infusão intravenosa à velocidade de 1,5 a 4,5 mg/kg/hora (manutenção).

Crianças

Indução da anestesia

- Criança acima de 2 meses: 2,5-3,5 mg/kg, por via intravenosa lenta, até obtenção de resposta.

Manutenção da anestesia

- Crianças acima de 3 anos: 7,5-18 mg/kg/hora, por infusão intravenosa.

Sedação em tratamento intensivo

- De 200 a 300 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa.
- Diminuir a dose após 30 minutos caso não haja sinais de anestesia.
- Velocidade usual de infusão: 125-150 microgramas/kg/minuto.

Sedação em procedimento diagnóstico ou cirúrgico

- De 0,5 a 1 mg/kg, por infusão intravenosa durante 1 a 5 minutos (inicial), seguida de infusão intravenosa à velocidade de 1,5 a 4,5 mg/kg/hora (manutenção).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 9, 13}

- Início da ação: 10 a 50 segundos.
- Duração de ação: 3 a 10 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida: até 3 dias.

Efeitos adversos ^{2, 4, 5}

- Apnéia (frequente).
- Hipotensão.
- Movimentos coreiformes.
- Queimação ou dor no local de injeção.
- Arritmias.
- *Rash*, prurido.
- Hiperlipidemia.
- Acidose respiratória.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de propofol: anestésicos, benzodiazepinas, opióides, fenotiazinas, antidepressivos, bupivacaína e lidocaína.
- Suxametônio (succinilcolina): pode resultar em bradicardia. Monitorizar função cardíaca.
- Uso simultâneo de fentanila e propofol em crianças pode ocasionar bradicardia.
- Propofol pode potencializar o efeito de vecurônio.

Orientação aos pacientes ⁴

- Alertar para evitar atividades que requerem atenção e coordenação motora durante o período de 24 horas pós-anestesia.
- Reforçar a necessidade de evitar o uso de bebida alcoólica e depressores do SNC durante o período de 24 horas pós-anestesia.
- Orientar para ficar atento para sinais e sintomas de efeitos adversos, especialmente pancreatite.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 9, 13}

- Estocar em temperatura de 4 a 22 °C. Evitar congelamento. Proteger da luz.
- Agitar antes de usar. Não utilizar se as fases de emulsão estiverem separadas.
- Não precisa ser diluído. Entretanto, caso a diluição seja necessária, utilizar dextrose 5%. A concentração mínima de propofol deve ser 0,2%, na qual é estável por até 8 horas, em temperatura ambiente.
- Após a abertura do frasco original, a administração deve ser realizada dentro do período de 12 horas. Se for transferido do seu frasco original, a administração deve ser realizada dentro do período de 6 horas. Desprezar as porções não utilizadas.

- Incompatível com aminoglicosídeos, anfotericina B coloidal, tosilato de bretílio, cloreto de cálcio, ciprofloxacino, diazepam, cloridrato de doxorubicina, cloridrato de verapamil, fenitoína sódica, cloridrato de mitoxantrona, cloridrato de minociclina, cloridrato de metoclopramida, succinato sódico de metilprednisolona, metotrexato sódico, cloridrato de remifentanila.
- Compatível com: solução fisiológica, solução de glicose a 5%, Ringer lactato e cloridrato de lidocaína.

TIOPENTAL SÓDICO

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2006: item 1.1.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações¹

- Indução da anestesia geral e anestesia de curta duração.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 9, 13}

- Ausência de veia adequada para administração intravenosa.
- Porfiria aguda intermitente.
- Hipersensibilidade a barbitúricos.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Cautela em pacientes com doença cardiovascular grave, choque e hipotensão, pressão intracraniana aumentada, oftalmoplegia, depressão ou obstrução respiratória, laringoespasmo, broncoespasmo.
- Cautela em condições nas quais o efeito hipnótico possa ser prolongado ou potencializado: pré-medicação excessiva, doença de Addison, disfunção hepática (ver apêndice C) ou renal (ver apêndice D), concentração plasmática de uréia elevada, mixedema, anemia grave, asma, miastenia grave.
- Extravasamento ocasiona extensa necrose.
- A administração intra-arterial deve ser evitada.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

Adultos

- Indução lenta: 50-75 mg, por via intravenosa, a intervalos de 20 a 40 segundos, conforme necessário.
- Indução rápida: 3-5 mg/kg, por via intravenosa, divididos em 2 a 4 doses.

Crianças

- De 5 a 6 mg/kg, por via intravenosa.

Administração

- A administração deve ser lenta e evitar extravasamento.
- A administração rápida pode ocasionar efeitos adversos como: dor grave, necrose, hipotensão grave, soluço, tosse, laringoespasmos, reação alérgica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{2, 4, 5, 9, 13}

- Início da ação: 30 a 60 segundos.
- Duração: 5 a 30 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida: de 3 a 11,5 horas.

Efeitos adversos^{1, 2, 4, 5}

- Bradicardia, hipotensão, síncope, depressão do miocárdio.
- Ansiedade, sonolência, confusão, alucinações, ataxia.
- Tosse, soluços, laringoespasmo, broncoespasmo, depressão respiratória, apnéia.

- Rubor, *rash* cutâneo, urticária, edema de face, reação alérgica, troboplebite.
- Hipotermia associa-se a dose elevada do fármaco.

Interações medicamentosas^{5, 10}

- Aumento de efeito de tiopental: benzodiazepínicos, analgésicos opióides, metoclopramida, acetazolamida, amilorida, atenolol, clorpromazina, enalapril, furosemida, hidroclorotiazida.

Orientações aos pacientes^{1, 4, 5}

- Alertar para, em caso de alta no período de 24 horas após o procedimento, a necessidade de ser acompanhado até a residência, evitar dirigir, operar máquinas ou praticar qualquer atividade que necessite atenção.
- Reforçar para evitar o uso de bebida alcoólica e de outros depressores do SNC no período de 24 horas.
- Notificar em caso de tontura, sonolência, tosse ou espirros frequentes.

Aspectos farmacêuticos^{4-6, 9, 13}

- A solução de 25 mg/mL deve ser preparada pela adição de 40 mL de água estéril a ampolas com 1 g de tiopental.
- É estável em temperatura ambiente e deve ser armazenado em embalagem hermética.
- Após a reconstituição, é estável por até 7 dias, se mantido em embalagem hermética sob refrigeração ou deverá ser usado em 24 horas.
- Não deve ser mantido em bolsas de infusão ou material plástico do tipo cloreto de polivinil.
- A solução deve ser preparada com água estéril para injeção, cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5% como diluentes.
- A solução preparada com dextrose é menos estável devido à acidez.
- Soluções preparadas com água que tiverem concentração inferior a 2% não devem ser usadas, pois são hipotônicas e podem resultar em hemólise.

1.1.3 Medicamentos adjuvantes da anestesia geral e usados em procedimentos anestésicos de curta duração

No período pré-operatório, avalia-se clinicamente o paciente, estabelece-se com ele um bom relacionamento com vistas a granjear confiança e diminuir ansiedade e administra-se medicação pré-anestésica. Esta é prescrita para produzir boa noite de sono, diminuir ansiedade, permitir indução suave da anestesia, com mínimo estresse físico e psicológico, reduzir a necessária quantidade de anestésicos ao procedimento cirúrgico, determinar amnésia para acontecimentos do período pré-operatório imediato e aliviar dor pré-operatória, quando existente. Para garantir sedação à noite, ansiólise, amnésia e redução de doses de agentes anestésicos usados na indução, usam-se ansiolíticos (diazepam e midazolam). Necessitando-se de analgesia, selecionam-se analgésicos opióides (morfina e fentanila) que também favorecem o emprego de menores doses anestésicas, tendo em vista seus efeitos depressores sobre o sistema nervoso central. Ainda pode ser usado um anticolinérgico (atropina) para prevenir a estimulação de secreções salivares e brônquicas induzida pela intubação.

Fentanila é analgésico opióide usado no momento da indução ou durante a manutenção da anestesia para obter analgesia intra-operatória. Em pequenas doses, consegue diminuir as concentrações exigidas de anestésicos gerais durante o procedimento cirúrgico e minimizar as alterações hemodinâmicas produzidas pelo estímulo doloroso. Comparativamente a morfina, neste contexto, tem grande rapidez de efeito (pico em 2-3 minutos) e menor duração (30 minutos), oferecendo vantagem em cirurgias ambulatoriais. Comparativamente a fentanila, alfentanila, sufentanila e remifentanila têm durações de ação menores, mas apresentam a desvantagem da ausência de analgesia pós-operatória. A utilização de fentanila em infusão intravenosa em vez de repetidas injeções intra-ope-

ratórias, evita a depressão respiratória que pode prolongar-se ao pós-operatório. Associação de fentanila a droperidol leva à denominada neuroleptoanalgesia que permite realizar pequenos procedimentos cirúrgicos (trocas de curativos) e diagnósticos (estudos radiológicos). Com uso concomitante de óxido nitroso, recebe o nome de neuroleptoanestesia. Apesar de ser técnica simples, que permite grande proteção neurovegetativa e boa analgesia de base, a indução é lenta e a depressão respiratória pode ser grave, restringindo o uso.

Morfina, protótipo do grupo dos analgésicos opióides, pode ser empregado na pré-medicação quando há presença de dor, antes da indução e durante a manutenção da anestesia para potencializar a sedação e no pós-operatório para obtenção de analgesia. No entanto, administrada na ausência de dor, pode induzir disforia e alta incidência de outros efeitos adversos (náuseas, vômitos, depressão respiratória e agitação ocasional). Por ter início e duração de efeito mais prolongados que fentanila, deve ser prescrita como coadjuvante de anestésias prolongadas e para analgesia pós-operatória.

Diazepam, protótipo do grupo dos benzodiazepínicos, é o agente mais utilizado em pré-medicação. É mais eficaz e seguro que barbitúricos, por ser depressor mais seletivo do sistema nervoso central. Em revisão *Cochrane*²³ que incluiu 16 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (n = 1.358), emprego de pré-medicação ansiolítica não retardou a alta hospitalar em pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais sob anestesia geral. Apesar de sua ampla margem de segurança, a função respiratória deve ser sempre monitorizada durante seu uso²⁴. Administração intravenosa de diazepam pode proporcionar sedação durante realização de procedimentos diagnósticos e anestésias regionais. Para sedação em unidades de cuidados intensivos, diazepam pode ser usado por infusão contínua ou em doses de *bolus*.

Midazolam, também um benzodiazepínico, sob forma de cloridrato permite a utilização por via intramuscular e tem efeito mais previsível na indução anestésica, necessitando menor tasteio de doses. Produz inconsciência e amnésia rapidamente (pico em 2-3 minutos). Produz mínima irritação venosa em comparação a diazepam. Seu curto efeito é vantajoso em cirurgias ambulatoriais. Maleato de midazolam é o sal encontrado em solução oral, o que permite o uso em fases de pré-medicação e indução anestésica em crianças. Administração intravenosa de midazolam pode proporcionar sedação durante realização de procedimentos diagnósticos e anestésias regionais. Para sedação em unidades de cuidados intensivos, concentrações sanguíneas de midazolam, após infusão contínua prolongada, cairão mais rapidamente que as de diazepam e lorazepam, devido à maior depuração hepática. Assim, pacientes, recebendo ao longo de dias infusão contínua ou doses repetidas em *bolus* de midazolam, devem acordar mais rapidamente que aqueles que receberam diazepam ou lorazepam²⁴.

Atropina é anticolinérgico bem menos usado atualmente na pré-medicação anestésica porque os anestésicos de inalação são pouco irritantes para as vias aéreas, reduzindo a necessidade de fármacos que atenuem a produção de secreções (anti-sialagogos). É mais usado para prevenir bradicardia e hipotensão associadas ao uso de halotano, propofol e suxametonio. Foi preferida à escopolamina que tem ação predominante sobre secreções, sem efeito taquicardizante, ao contrário, podendo produzir bradicardia².

CITRATO DE FENTANILA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: itens 1.1.3 e 2.2

Apresentação

- Solução injetável 78,5 microgramas/mL (equivalente a 50 microgramas de fentanila/mL).

Indicações ^{2, 4-6}

- Adjuvante analgésico em anestesia geral.
- Analgesia pós-operatória.

Contra-indicações ^{2, 4-6}

- Depressão/hipoventilação respiratória.
- Tratamento de dores leves e intermitentes.
- Hipersensibilidade ao fentanila ou aos componentes do produto.
- Ileo paralítico.

Precauções ^{2, 4-6}

- Cautela em neonatos, pois a meia-vida do fármaco é longa (317 minutos) e efeito cumulativo pode ocorrer em uso prolongado.
- O fármaco tem potencial de abuso e causa dependência física.
- Evitar uso concomitante com álcool ou outros fármacos indutores de abuso.
- Altas doses predisõem a depressão respiratória. Monitorar ventilação no pós-operatório. Manter à disposição equipamento para ressuscitação e intubação.
- A interrupção abrupta após uso crônico pode resultar em síndrome de abstinência.
- Pode causar bradicardia. Monitorizar função cardíaca.
- Pacientes debilitados, idosos e crianças têm risco aumentado de depressão respiratória.
- Trauma cefálico, tumor cerebral, aumento da pressão intracraniana ou inconsciência; retenção de dióxido de carbono pode exacerbar os efeitos sedativos dos opióides e aumentar o risco de overdose fatal.
- Doença renal exige ajuste de doses (ver apêndice D).
- Hepatopatias (ver apêndice C).
- Há prejuízo no desempenho de tarefas que exijam coordenação motora, como dirigir e operar máquinas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ⁵

Adultos

Anestesia em cirurgias cardíacas e do SNC

- De 20 a 50 microgramas/kg, em infusão intravenosa contínua, associada com óxido nitroso e oxigênio.
- Doses de até 150 microgramas/kg podem ser requeridas.

Anestesia geral (adjuvante)

- De 2 a 50 microgramas/kg, por infusão intravenosa contínua; doses de até 150 microgramas/kg podem ser necessárias. Ou
- De 50 a 100 microgramas, por via intramuscular, de 30 a 60 minutos antes da cirurgia. Ou
- Dar 50 microgramas/kg/hora, por infusão epidural contínua (reduzindo para 25 microgramas/kg/hora).

Anestesia regional/local (adjuvante)

- De 50 a 100 microgramas, por via intramuscular. Ou
- De 50 a 100 microgramas, em infusão intravenosa lenta, a cada 1 ou 2 horas, quando analgesia adicional for requerida.

Anestesia epidural (adjuvante)

- Dar 25 microgramas de fentanila são adicionados à bupivacaína durante anestesia epidural.

Neuroleptanalgesia

- De 50 a 100 microgramas, por via intramuscular, de 30 a 60 minutos antes do procedimento, em associação com droperidol.

Crianças

Anestesia em cirurgias cardíacas e do SNC

- De 2 a 12 anos: 30 microgramas/kg, por via intravenosa, seguidos de 0,3 microgramas/kg/minuto em infusão intravenosa contínua, associada com óxido nitroso e oxigênio.

Anestesia geral (adjuvante)

- De 2 a 12 anos: 2 a 3 microgramas/kg, por via intravenosa; ou 1 a 2 microgramas/kg antes da anestesia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 4-6}

- Início de efeito: 7 e 8 minutos (intramuscular), 1 a 2 minutos (intravenosa).
- Pico de efeito: 20 e 30 minutos.
- Duração de efeito: 1 a 2 horas (intramuscular), 30 a 60 minutos (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: 219 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos ^{2, 5, 6}

- Edema periférico (5-32%), taquicardia (1% ou mais).
- Desidratação (0-21%), perda de peso (3-11%).
- Dor abdominal (3-15%), constipação (8-26%), diarreia (0-16%), perda de apetite (5-11%), náusea (9-42%), vômito (0-37%).
- Reação no local da aplicação (10%), dores nas costas (0-11%), rigidez muscular.
- Astenia (5-16%), confusão (3-16%), vertigem (6-32%), enxaqueca (2-15%), sedação (0-15%), fadiga (2-20%), insônia (3-11%).
- Retenção urinária.
- Tosse explosiva (3-9%), apnéia (3-10%), dispnéia (0-19%).
- Neutropenia (0-8%).

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento dos efeitos de fentanila: inibidores de protease, bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores adrenérgicos, macrolídeos, benzodiazepinas, nefazodona, barbitúricos, fenotiazinas.
- Relaxantes musculares podem aumentar depressão respiratória.
- Antagonistas dos opióides podem precipitar crise de abstinência ao opióide.
- Inibidores da MAO podem causar excitação ou depressão do SNC.
- Sibutramina aumento o risco de síndrome serotoninérgica.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- Armazenar em temperaturas entre 15 e 25 °C, ao abrigo da luz.
- O citrato de fentanila é compatível com soluções injetáveis de glicose 5% e cloreto de sódio 0,9%.
- Incompatível com: azitromicina, pantoprazol sódico, dantroleno sódico, fenitoína sódica, diazóxido, sulfametoxazol-trimetoprima, fenobarbital sódico.
- O citrato de fentanila sofre perda por adsorção pelo PVC quando em soluções alcalinas.
- Evitar contato com a pele e a inalação de partículas de citrato de fentanila.

ATENÇÃO: o maior risco do uso de citrato de fentanila é o desenvolvimento de depressão respiratória e hipoventilação no pós-operatório, especialmente quando associado a condições clínicas e ao uso concomitante de medicamentos que favoreçam a ocorrência desse quadro.

CLORIDRATO DE MIDAZOLAM E MALEATO DE MIDAZOLAM

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 1.1.3

Apresentações

- Cloridrato de midazolam – solução injetável 1 mg/mL.
- Maleato de midazolam – solução oral 2 mg/mL.

Indicações^{2, 5}

- Pré-anestesia.
- Indução de anestesia geral.
- Coadjuvante em manutenção da anestesia geral.
- Sedação para ventilação mecânica do paciente e manutenção em unidade de terapia intensiva.

Contra-indicações^{2, 5}

- Marcante fraqueza neuromuscular respiratória.
- Miastenia grave.
- Depressão respiratória grave.
- Insuficiência pulmonar aguda.
- Hipersensibilidade ao midazolam ou benzodiazepínicos.
- Glaucoma de anglo estreito agudo.
- Glaucoma de anglo aberto não tratado.
- Administração intratecal ou epidural.

Precauções^{2, 4, 5}

- Cautela em doenças cardíacas, respiratórias, histórico de abuso de fármacos ou álcool, choque, coma, desequilíbrio hidreletrolítico.
- Reduzir a dose em pacientes debilitados.
- Evitar uso prolongado e posterior retirada abrupta.
- Evitar administração intra-arterial e extravasamento.
- Crianças com cardiopatias necessitam de maiores cuidados, pelo risco de hipotensão e risco de apnéia.
- Neonatos apresentam toxicidade e risco de morte associada a álcool benzílico.
- Em idosos pode ser necessário ajuste de doses.
- Pacientes com dano hepático (ver apêndice C).
- Pacientes com dano renal grave (ver apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco gestacional (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 4, 5}

Adultos

Pré-anestesia

- De 0,07 a 0,08 mg/kg (aproximadamente 5 mg), por via intramuscular, 1 hora antes da cirurgia.

Indução de anestesia geral

- De 0,3 a 0,35 mg/kg, por via intravenosa, durante 20 a 30 segundos, aguardando 2 minutos para indução.
- Se necessário, para completar a indução, incrementar com 25% da dose inicial (até o máximo de 0,6 mg/kg) ou utilizar anestésicos inalatórios.

Manutenção da anestesia

- Incrementar com aproximadamente 25% da dose inicial ao primeiro sinal de regressão anestésica.
- A dose pode ser repetida quantas vezes forem necessárias.

Sedação para ventilação mecânica do paciente e manutenção em unidade de terapia intensiva

- Início: 0,01-0,05 mg/kg/hora, em infusão intravenosa contínua lenta, podendo ser repetida em intervalos de 10 a 15 minutos, até que se alcance o nível de sedação adequado.
- Manutenção: 0,02-0,1 mg/kg/hora (aproximadamente 1-7 mg), em infusão intravenosa contínua. Diminuir a taxa de infusão em 10 a 25% a cada hora até encontrar a taxa mínima efetiva.

Crianças

Pré-anestesia

- De 0,25 a 0,5 mg/kg, por via oral. Dose máxima: 20 mg. Crianças com menos de 5 anos podem requerer doses de até 1 mg/kg via oral e para crianças maiores e cooperativas doses de 0,25 mg/kg via oral podem ser suficientes. Ou
- De 0,1 a 0,15 mg/kg, por via intramuscular. Dose total: 10 mg. Ou
- De 0,025 a 0,05 mg/kg, por via intravenosa intermitente. Dose total: 10 mg.

Sedação para ventilação mecânica do paciente e manutenção em unidade de terapia intensiva

- Dose de ataque: 0,01 a 0,05 mg/kg/hora (aproximadamente 0,5 a 4 mg), em infusão intravenosa contínua.
- A velocidade de infusão pode ser diminuída ou aumentada em 25% para manutenção da sedação.
- Se necessário, dose suplementar pode ser administrada para se obter o efeito desejado.

Prematuros e Neonatos

Sedação para ventilação mecânica do paciente e manutenção em unidade de terapia intensiva

- Dar 0,03 mg/kg/hora (ou 0,5 microgramas/kg/minuto), em infusão intravenosa contínua.
- Aguardar cerca de 2 a 3 minutos para avaliar o efeito completo da sedação.
- A velocidade de infusão deve ser avaliada de maneira cuidadosa e frequente, especialmente nas primeiras 24 horas.

Observação

- Crianças abaixo de 15 kg: não ultrapassar 1 mg/mL.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Início de efeito: 15 minutos (intramuscular), 1-5 minutos (intravenosa).
- Pico de efeito: 20 e 60 minutos (oral), 45 minutos (intramuscular).
- Duração de efeito: 6 horas (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 2,5 horas.
- Metabolismo: hepático, de primeira passagem.
- Excreção: renal (45-57%).

Efeitos adversos^{2, 5}

- Hipotensão, parada cardíaca, mudança na frequência cardíaca, trombose.
- Distúrbios gastrointestinais, aumento de apetite, icterícia, mudanças na salivação.
- Anafilaxia, reações na pele, reações no local da injeção, laringoespasma, broncoespasma.
- Depressão e parada respiratória (com altas doses ou sobre rápida injeção), sonolência, confusão, ataxia, amnésia, enxaqueca, euforia, alucinações, con-

vulsões (mais comum em neonatos), vertigem, tontura, movimentos involuntários, excitação e agressão paradoxal (especialmente em crianças e idosos), distúrbios visuais, disartria, fraqueza muscular.

- Retenção urinária, incontinência.
- Mudanças na libido.
- Desordens sangüíneas.

Interações medicamentosas ^{4, 5}

- Aumento de efeito de midazolam: antifúngicos azólicos, inibidores de protease, efavirenz, delavirdina, analgésicos opióides, barbitúricos, relaxantes musculares de ação central, macrolídeos.
- Diminuição de efeito de midazolam: rifapentina, teofilina, *Ginkgo biloba*, carbamazepina, fenitoína, nevirapina, rifamicinas.

Orientações ao paciente ⁴

- Alertar para a possibilidade de ocorrerem distúrbios motores, afetando a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir. Este efeito pode persistir por 2 a 3 dias.
- Reforçar para evitar o consumo de bebidas alcoólicas por até 24 horas após o uso de midazolam.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6}

- Cloridrato de midazolam (8,3 mg) ou maleato de midazolam (10,2 mg) correspondem a 7,5 mg de midazolam (base).

Cloridrato de midazolam

- Armazenar preferencialmente entre 15 e 30 °C. Não congelar ou expor a temperaturas superiores a 40 °C.
- É compatível com solução injetável de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9%, e Ringer lactato.
- Permanece estável por 24 horas em solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%, e por 4 horas com Ringer lactato.
- Pode ser misturado na mesma seringa com sulfato de morfina, cloridrato de trimeperidina, sulfato de atropina e bromidrato de escopolamina, permanecendo estável por 30 minutos.
- A solução injetável de midazolam não deve ser utilizada se houver presença de precipitados ou alteração da coloração.
- Manter disponível flumazenil e agentes simpatomiméticos de uso cardiovascular para o caso de superdosagem ou exacerbação do efeito de midazolam. Maleato de midazolam.
- Armazenar preferencialmente entre 15 e 30 °C, preferencialmente a 25 °C, em frascos bem fechados e protegidos da luz.
- Utilizar seringa de administração oral para medir a dose e administrá-la ao paciente.

ATENÇÃO: midazolam deve ser utilizado somente em ambiente hospitalar ou ambulatorial. O risco de depressão respiratória e parada respiratória é elevado. O uso concomitante de opióides e outros depressores do SNC exige reavaliação das doses de midazolam e desses fármacos. Quando sedação profunda é requerida, deve ser acompanhada por um anestesiológico. Não proceder à administração intravenosa rápida sob risco de hipotensão grave e convulsões, particularmente com uso concomitante de fentanila.

DIAZEPAM

Rachel Magarinos Torres

Na Rename 2006: itens 1.1.3, 12.1 e 12.5

Apresentações

- Comprimido de 5 mg.
- Solução injetável 5 mg/mL.

Indicações^{1-4, 6-8}

- Ansiedade generalizada e insônia transitória (tratamento de curta duração).
- Adjuvante na anestesia geral (fase de pré-anestesia).
- Tratamento do estado de mal epiléptico.

Contra-indicações^{1, 2, 5-8}

- Depressão maior.
- Coma.
- Choque.
- Insuficiência pulmonar aguda.
- Depressão respiratória.
- Miastenia grave.
- Apnéia do sono.
- Hepatopatia grave.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Gravidez.
- Hipersensibilidade a diazepam e outros benzodiazepínicos.

Precauções^{1, 2, 5-8}

- Cautela em doença respiratória, insuficiência pulmonar crônica, histórico de dependência de álcool e/ou psicotrópicos, insuficiência hepática (ver apêndice C) ou renal, porfiria.
- Reduzir a dose à metade em idosos ou pacientes debilitados.
- Evitar a retirada abrupta, bem como seu uso continuado por período superior a 6 meses.
- Risco de reação paradoxal em crianças, adolescentes e pacientes psiquiátricos.
- Há risco de icterícia neonatal grave em neonatos e lactentes com menos de 6 meses.
- Pode induzir dependência física e tem efeito cumulativo se não for corretamente intervalado.
- É preferível restringir o uso durante a lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D. (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1-3, 6-8}

Adulto

Transtornos de ansiedade

- De 2-10 mg, por via oral, em dose única noturna, por 7 a 10 dias.

Transtornos do sono

- De 5 a 15 mg/dia, por via oral, ao deitar, por 7 dias.

Sedação pré-anestésica

- De 5 a 15 mg, por via oral, com um gole d'água, uma hora antes da cirurgia.

Estado de mal epilético

- Injetar 10 mg, por via intravenosa, em injeção em *bolus* (15 a 30 segundos), seguidos de infusão de 8 mg/hora. Dose máxima: 30 mg no período de 8 horas.

Crianças

Sedação pré-anestésica

- De 0,2 a 0,3 mg/kg, por via oral, uma hora antes da cirurgia; dose máxima: 10 mg.

Estado de mal epiléptico

- De 0,05 a 0,3 mg/kg/dose, por via intravenosa, em infusão lenta (não mais que 5 mg/minuto), a cada 15 a 30 minutos, não ultrapassando dose máxima de 10 mg por dia para crianças acima de 10 kg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 6-8}

- Pico plasmático de dose oral: 30 a 90 minutos.
- Pico plasmático de dose intravenosa: 8 minutos.
- Início de efeito no estado de mal epiléptico: 1 a 5 minutos.
- Duração de efeito no estado de mal epiléptico: 20 a 30 minutos.
- Atravessa a placenta e está presente no leite materno.
- Metabolização hepática com produção de metabólitos ativos.
- Meia-vida de eliminação bifásica: inicial de 7 a 10 horas e secundária de 2 a 6 dias. Circulação entero-hepática produz um segundo pico de concentração plasmática, cerca de 6 a 12 horas após sua administração.
- Meia-vida aumentada em recém-nascidos, idosos e hepatopatas.

Efeitos adversos ¹⁻⁶

- Depressão respiratória decorrente de doses elevadas e/ou uso parenteral, sedação, ataxia, tonturas, confusão, hipotensão, amnésia, vertigem, dor de cabeça, reações paradoxais (irritabilidade, excitabilidade, agressividade, alucinação), distúrbios do sono (insônia rebote), tremor, dependência física.
- Neutropenia, anemia, pancitopenia, trombocitopenia.
- Arritmia cardíaca.
- Flebite na administração intravenosa.
- Distúrbios gastrointestinais (mudanças na salivação, náusea, vômito, constipação, diarreia).
- Reações cutâneas.
- Distúrbios visuais.
- Mudança na libido.
- Retenção ou incontinência urinária.
- Fraqueza muscular.

Interações medicamentosas ⁵

- Pode haver aumento de efeito com: barbitúricos, analgésicos opióides (risco de depressão respiratória), álcool, anestésicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, inibidores enzimáticos (fluconazol, fluvoxamina, antifúngicos azólicos, isoniazida, omeprazol, ticlopidina, propofol, quinidina, eritromicina, claritromicina), atazanavir (aumento do risco de sedação ou depressão respiratória).
- O efeito do diazepam pode ser reduzido pelo uso concomitante com: rifampina, teofilina, *Ginkgo biloba*, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina e rifamicinas.

Orientações aos pacientes ^{1, 6-8}

- Alertar aos idosos para tomar precauções para evitar quedas.
- Orientar para a exigência de cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas.
- Reforçar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e desaconselhar o uso do medicamento na gravidez.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁸

- Todas as formas farmacêuticas devem ser mantidas ao abrigo de luz, ar e umidade, preferencialmente a temperatura de 15 a 30 °C.

- Por ser lipossolúvel, diazepam é bem dissolvido somente em solventes como propilenoglicol, fenilcarbinol e etanol, assim, não convém diluí-lo em água, solução fisiológica ou glicosada.
- As diluições devem ser realizadas imediatamente antes da administração.
- Após a diluição, observar se ocorreu precipitação.
- Não misturar a solução injetável com outros medicamentos.

SULFATO DE ATROPINA

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2006: itens 1.1.3, 8.2 e 19.4

Apresentações

- Solução injetável 0,25 mg/mL.
- Solução oftálmica a 1%.

Indicações^{1,4}

- Adjuvante em anestesia geral.
- Antídoto em intoxicações exógenas por organofosforados (reversão de efeitos muscarínicos).
- Produção de midríase ou cicloplegia.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 9, 13}

- Crianças com histórico de reação sistêmica grave com uso oftálmico de atropina.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Estenose pilórica ou hipertrofia prostática.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Evitar na vigência de febre, desidratação, taquicardia e tirotoxicose.
- Evitar em pacientes com miastenia grave e neuropatia autônoma.
- Cautela em pacientes com íleo paralítico, colite ulcerativa, colostomia ou ileostomia, doenças pulmonar, renal, hepática e do trato biliar.
- Cautela em pacientes geriátricos, pediátricos ou debilitados.
- Uso oftálmico pode ocasionar efeito sistêmico.
- Doses inferiores a 0,1 mg em crianças e 0,5 mg em adultos podem associar-se a bradicardia paradoxal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Lactação.

Esquemas de administração^{1, 2-5}

Adultos

Pré-medicação anestésica (inibição da salivação; pouco usada)

- De 0,01 a 0,02 mg, por via intramuscular, 30 a 60 minutos antes da anestesia.

Profilaxia e correção de bradicardia no ato cirúrgico

- De 0,4 mg, por via intravenosa, no momento em que surja bradicardia após uso de suxametônio.

Intoxicação por organofosforados

- Dar 2 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, repetida por duas vezes a cada 10 minutos, se necessário.
- Não administrar mais de 3 doses.

Promoção de midríase e cicloplegia antes de procedimentos oftálmicos

- Instilar nos olhos 1 gota de solução oftálmica a 1,0%, 2 vezes ao dia, durante 1 a 2 dias antes do procedimento; ou única aplicação de 1 gota de solução a 1,0% uma hora antes do procedimento.

Crianças*Pré-medicação anestésica (inibição da salivação; pouco usada)*

- De 0,01 a 0,02 mg/kg, por via intramuscular, 30 a 60 minutos antes da anestesia. Dose máxima: 0,4 mg.

Profilaxia e correção de bradicardia no ato cirúrgico

- Dar 0,02 mg/kg, por via intravenosa, no período de 30 a 60 minutos antes da anestesia (profilaxia de bradicardia induzida por suxametonio).

Intoxicação por organofosforados

- De 0,03 a 0,05 mg/kg, a cada 10 a 20 minutos até que se obtenha o efeito atropínico; então, a cada 1 a 4 horas por 24 horas.

Promoção de midríase e cicloplegia antes de procedimentos oftálmicos

- Instilar nos olhos 1 gota de solução oftálmica a 1,0%, 2 vezes ao dia, durante 1 a 2 dias antes do procedimento; ou única aplicação de 1 gota de solução a 1,0% uma hora antes do procedimento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Início da ação: 15 a 50 minutos (bradicardia); 30 a 40 minutos (midríase); 60 a 180 minutos (cicloplegia).
- Duração: mais de 5 horas (bradicardia); 7 a 10 dias (midríase); 6 a 12 dias (cicloplegia).
- A absorção por via conjuntival é variável, podendo ocorrer absorção sistêmica.
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida: 4 horas em adultos; 6,5 horas em crianças.
- Excreção: urinária (30-40%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Irritação no local da injeção.
- Diminuição da sudorese.
- Constipação, boca seca, náusea, vômito.
- Visão borrada, sensibilidade à luz, aumento da pressão intra-ocular.
- Arritmias, taquicardia.
- Hipersensibilidade.
- Confusão (comum em idosos).
- Retenção urinária.
- Uso prolongado de solução oftálmica pode causar irritação local, conjuntivite, dermatite de contato, toxicidade sistêmica em crianças e idosos.

Interações medicamentosas ^{5, 10}

- Aumento de efeito de atropina: anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas.
- Redução de efeito de atropina: metoclopramida, betanecol.
- Atropina diminui o efeito terapêutico de fenotiazinas e haloperidol.
- Aminas simpaticomiméticas aumentam o risco de taquiarritmias.

Orientações ao paciente ^{1, 4, 5, 13}

- Informar que pode causar sonolência, tontura, visão borrada e intolerância à luz, pelo que deve ser evitada a prática de atividade que necessite estado de alerta.
- Orientar para aumentar consumo de líquido a fim de evitar desidratação. Da mesma forma, evitar exposição ao calor.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de reação alérgica.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 9}

- Estável em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- Evitar congelamento.

SULFATO DE MORFINA

Aline Lins Camargo

Na Rename 2006: itens 1.1.3 e 2.2

Apresentações

- Solução injetável 10 mg/mL.
- Cápsula de liberação prolongada 60 mg.
- Comprimido 30 mg.
- Solução oral 2 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 4-6}

- Dor intensa, aguda e crônica.
- Adjuvante de anestesia geral.
- Analgesia pós-operatória.

Contra-indicações ^{1, 2, 4-6}

- Asma grave ou aguda.
- Alcoolismo agudo.
- Choque circulatório.
- Hipersensibilidade a morfina.
- Ileo paralítico.
- Pressão intracraniana aumentada.
- Trauma craniano ou tumor cerebral.
- Depressão respiratória aguda.
- Obstrução das vias aéreas superiores.
- Feocromocitoma (injeção).

Precauções ^{1, 2, 4-6}

- Reduzir dose em pacientes idosos e debilitados.
- Crianças com menos de 3 meses de idade são mais suscetíveis à depressão do SNC.
- Uso crônico leva à dependência física, ocorrendo sintomas graves de abstinência se o uso for interrompido abruptamente.
- Cautela em pacientes com asma ou reserva respiratória diminuída, insuficiência adrenocortical, doença ou cirurgia do trato biliar ou pancreatite, hipotireoidismo, doenças convulsivas, hipotensão, choque, doença intestinal obstrutiva ou inflamatória, miastenia grave, hipertrofia da próstata, psicose tóxica, insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- A dose e os intervalos de administração devem ser individualizados de acordo com a gravidade da dor e resposta do paciente.
- Em crianças, idade e peso também devem ser considerados para seleção de dose.
- No período pós-operatório, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados para alívio da dor e para efeitos adversos, especialmente depressão respiratória.
- Para dor crônica não existe dose máxima ou ótima de morfina. A dose apropriada é aquela que alivia a dor sem causar efeitos adversos que não sejam possíveis de manejar.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5}

Adultos

Dor aguda

- De 10 a 30 mg, por via oral, a cada 3 a 4 horas (formulação de liberação imediata), ou
- 10 mg, por via subcutânea ou intramuscular, a cada 2 a 4 horas, ou
- 2,5-5 mg, por via intravenosa lenta, a cada 4 horas, ou
- 0,8-10 mg/hora, por infusão intravenosa.

Adjuvante em anestesia geral

- De 150 a 200 microgramas/kg (máximo 10 mg); injeção subcutânea ou intramuscular, 1 hora antes de cirurgia.
- Dar 100 microgramas/kg, por injeção intravenosa, a cada 40 a 60 minutos, durante o procedimento cirúrgico.
- De 150 a 300 microgramas/kg (máximo de 10 mg), por injeção intramuscular, a cada 4 horas, após procedimento cirúrgico, ou
- 8-10 mg, por infusão intravenosa, em 30 minutos; após, 2-2,5 mg/hora.

Infarto do miocárdio (dor)

- Dar 10 mg, por via intravenosa lenta (2 mg/minuto), seguidos de dose adicional de 5 a 10 mg, se necessário.

Dor crônica

- De 5 a 30 mg, por vias oral, subcutânea ou intramuscular, a cada 4 horas; dose pode ser aumentada de acordo com a necessidade.
- Cápsula de liberação prolongada: somente deve ser utilizada após ter sido estabelecida a dose de morfina necessária ao paciente com a apresentação de liberação imediata. A dose deve ser administrada a cada 12 a 24 horas. A dose máxima dessa apresentação é de 1.600 mg/dia.

Edema agudo de pulmão (dor)

- De 5 a 10 mg, por via intravenosa lenta (2 mg/minuto).

Crianças*Dor aguda**Via oral*

- De 1 a 12 meses de idade: 80-200 microgramas/kg, por via oral, a cada 4 horas.
- De 1 a 2 anos de idade: 200-400 microgramas/kg, por via oral, a cada 4 horas.
- De 2 a 12 anos de idade: 200-500 microgramas/kg, por via oral, a cada 4 horas (máximo: 20 mg).

Vias subcutânea ou intramuscular

- Neonatos: 100 microgramas/kg, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 6 horas.
- De 1 a 6 meses de idade: 100-200 microgramas/kg, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 6 horas.
- De 6 meses a 1 ano de idade: 100-200 microgramas/kg, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 4 horas.
- De 2 a 12 anos de idade: 200 microgramas/kg, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 4 horas.

Via intravenosa

- Neonatos: 25-100 microgramas/kg, por injeção intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua à velocidade de 5 a 40 microgramas/kg/hora.
- De 1 a 6 meses de idade: 100-200 microgramas/kg, por injeção intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua, à velocidade de 10 a 30 microgramas/kg/hora.
- De 6 meses a 12 anos de idade: 100-200 microgramas/kg, por injeção intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua à velocidade de 20 a 30 microgramas/kg/hora.
- A injeção intravenosa deve ser administrada por pelo menos 5 minutos.

Adjuvante em anestesia geral

- Dar 150 microgramas/kg; injeção subcutânea ou intramuscular, 1 hora antes de cirurgia.
- Dar 100 microgramas/kg, por injeção intravenosa, a cada 40 a 60 minutos, durante o procedimento cirúrgico.

- Dar 100 a 200 microgramas/kg (máximo de 10 mg), por injeção intramuscular, a cada 4 horas, após procedimento cirúrgico.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6}

Início de ação

- epidural/intratecal: 15 a 60 minutos.
- subcutânea: 10 a 30 minutos.
- intravenosa: 5 a 10 minutos.
- intramuscular: 10 a 30 minutos.
- oral (liberação imediata): 30 minutos.

Duração da ação

- epidural/intratecal: acima de 24 horas.
- subcutânea: 4 a 7 horas.
- intramuscular e intravenosa: 4 a 5 horas.
- oral (liberação imediata): 4 horas.
- oral (liberação prolongada): 8 a 12 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: 1,5 a 4 horas.
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos^{1, 2, 4, 5}

- Edema periférico (5-10%); prurido (acima de 80%); rubor (5-10%); sudorese (5-10%).
- Dor abdominal (5-10%); constipação (acima de 10%); diarreia (5-10%); perda de apetite (5-10%); náuseas e vômitos (7-70%); xerostomia (5-10%).
- Astenia (5-10%); tontura (6%); sonolência (acima de 10%); ambliopia (acima de 5%); miose; ansiedade (6%); depressão (5-10%); confusão; alucinações; choque; síncope (acima de 5%).
- Retenção urinária (15-70%).
- Febre (5-10%).
- Soluços (acima de 5%).
- Rigidez muscular.
- Bradicardia, taquicardia, palpitação, hipotensão ortostática (acima de 5%).
- Anafilaxia (rara).
- Dispneia (5-10%); depressão respiratória (intratecal: 4-7%; epidural: 0,25-0,4%).

Interações medicamentosas⁵

- Agonistas/antagonistas de opióides (por exemplo, naloxona, buprenorfina, nalbufina): seu uso pode resultar em sintomas de abstinência dos opióides (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, lacrimejamento, rinorréia, ansiedade, inquietação, elevação da temperatura ou piloereção). Antagonistas de opióides devem ser administrados cautelosamente em pessoas com suspeita de dependência física de qualquer agonista de opióide.
- Benzodiazepínicos, barbitúricos, relaxantes musculares de ação central: possível depressão respiratória aditiva.
- Ciclosporina: possível aumento do risco de anormalidades e mau funcionamento do sistema neurológico.
- Cimetidina: pode aumentar toxicidade da morfina (depressão do SNC e respiratório).
- Inibidores da monoamina oxidase (IMAO): aumentam hipotensão e depressão do SNC e respiratório.
- Naltrexona: pode resultar em sintomas de retirada dos opióides e decréscimo da efetividade do opióide.
- Rifampicina e somatostatina: possível perda da eficácia da morfina.

Orientações aos pacientes⁴⁻⁶

- Orientar para ingerir com alimentos para evitar desconforto gástrico.

- Informar que a solução oral de morfina pode ser misturada a sucos de frutas para melhorar o sabor.
- Orientar para ingerir as cápsulas de liberação prolongada de morfina inteiras. Não morder, esmagar ou dissolver.
- Alertar que este medicamento pode causar dependência.
- Orientar para obedecer rigorosamente às determinações de dose e horários.
- Alertar para evitar o uso de qualquer outro medicamento que cause sono, como hipno-sedativos, anti-histamínicos, medicamentos para alívio sintomático de gripes e resfriados.
- Não tomar bebidas alcoólicas enquanto estiver utilizando este medicamento.
- Beber bastante líquido e fazer exercícios para evitar constipação.
- Este medicamento pode causar tontura ou sonolência. Evitar dirigir, usar máquinas ou fazer qualquer atividade que possa ser perigosa se a pessoa não estiver alerta.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Comprimidos: armazenar em temperatura entre 15 a 30 °C, em embalagem bem fechada.
- Solução oral: armazenar em temperatura entre 15 a 30 °C, em embalagem bem fechada e protegida da luz. Evitar congelamento. Frascos abertos devem ser descartados após 90 dias.
- Cápsula de liberação prolongada: armazenar em temperatura ambiente controlada (15 a 30 °C), protegida de luz e umidade.
- Solução injetável: armazenar em temperatura ambiente controlada (15 a 30 °C); proteger da luz. Escurecimento da solução indica degradação. Soluções sem preservativos não devem ser autoclavadas. Porções não utilizadas de soluções sem preservativos devem ser desprezadas.
- Concentração usual para infusão intravenosa contínua: 0,1-1 mg/mL, diluída com solução de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%.
- Para administração epidural e intratecal, utilizar soluções sem preservativos.

1.2 Anestésicos locais

Anestésicos locais são fármacos que determinam bloqueio reversível da condução nervosa, com perda de sensações em área circunscrita do organismo, sem alteração do nível de consciência²⁵. Reversibilidade de efeito é a principal característica que os diferencia de agentes neurolíticos, como fenol e álcool. Estudos clínicos mostram que não há superioridade de um agente sobre o outro²⁶. Logo, sua seleção está basicamente relacionada a parâmetros farmacológicos e presença de condições clínicas específicas. Início e duração de efeito constituem importantes critérios de escolha. O primeiro deve ser tão rápido quanto possível, estando relacionado a lipossolubilidade dos diferentes agentes e dose ou concentração empregada. Já a duração de efeito deve englobar o período necessário à realização do procedimento. Está condicionada a vascularização do tecido a ser anestesiado, associação com vasoconstritores, ligação do fármaco a proteínas plasmáticas (alfa-glicoproteína ácida) e teciduais e rapidez de inativação. Os de uso clínico mais difundidos são os de tipo amida porque são relativamente estáveis em solução, raramente desencadeiam reações alérgicas e sofrem lenta biotransformação hepática²⁷. Na Renome 2006 estão contemplados agentes de duração intermediária (lidocaína e prilocaína) e de longa duração de ação (bupivacaína), isolados ou em associação com vasoconstritores (epinefrina e felipressina) e glicose. Vasoconstritores preservam a ação de anestésicos locais, pois se contrapõem à vasodilatação por eles induzida. Ainda são úteis na redução da quantidade de anestésico local necessária para obtenção de adequado bloqueio da dor²⁸. Com o uso de vasoconstritor, podem-se empregar 50% da dose de anestésico local, o que também contribui para a menor incidência de

efeitos adversos²⁵. Além disso, os vasoconstritores servem como agentes hemostáticos, reduzindo o sangramento transoperatório e facilitando o transcurso do procedimento, embora sua ausência não tenha se traduzido em aumento do tempo cirúrgico²⁹. Em quaisquer das técnicas anestésicas/analgésicas utilizadas, a associação de anestésico local a vasoconstritor é opcional, exceto em bloqueio intercostal, em que seu uso é obrigatório, por se tratar de área de ampla vascularização. Podem ser aminas simpaticomiméticas (epinefrina) que produzem vasoconstricção periférica (receptor alfa-adrenérgico) e estimulação cardíaca (receptor beta-1 adrenérgico) ou análogo sintético da vasopressina (felipressina) que apresenta somente efeitos periféricos e, em doses terapêuticas, tem pouco efeito sobre pressão arterial, frequência ou ritmo cardíaco²⁸. Apesar de se recomendar uso cauteloso em gestantes, pelo risco de aumentar a contratilidade uterina, não há contra-indicações absolutas a seu uso.

Embora estudos tenham mostrado efeitos indesejáveis após a administração de epinefrina, como aumento de sangramento pós-operatório (efeito rebote), retardo de cicatrização e aumento da agregação plaquetária (por mecanismos mediados por receptores alfa-2 adrenérgicos), os mesmos não têm repercussão clínica suficiente para contra-indicar seu emprego. Qualquer vantagem advinda do não-uso do vasoconstritor deve ser avaliada em relação a melhor qualidade da anestesia e menor risco de toxicidade proporcionado pelo seu emprego²⁵. Dentre os diversos agentes vasoconstritores, dá-se preferência para a epinefrina devido ao melhor perfil de eficácia e segurança²⁷.

Bupivacaína é empregada em procedimentos de maior duração ou em que se deseja analgesia pós-operatória mais prolongada. Comparada com lidocaína, seu início de efeito é mais lento (30 minutos), mas apresenta duração maior. Durante seu uso em anestesia espinal, especialmente obstétrica, foram relatados casos de parada cardíaca de difícil recuperação. Não foi selecionada em associação com vasoconstritores porque o aumento da duração de efeito por eles determinado é menor com anestésicos de longa ação, como bupivacaína, devido a maior taxa de ligação tecidual e propriedade vasodilatadora relativamente potente, contrária ao efeito do vasoconstritor²⁸. A preparação em que se associa com glicose (hiperbárica) é usada em anestésias peridurais para procedimentos urológicos e ortopédicos e em cesarianas. As soluções hiperbáricas tendem a manter o anestésico em porções mais descendentes do saco dural.³⁰ A seleção de preparação pronta deve-se à necessidade de urgência de uso, ao menor grau de contaminação e ao menor índice de erros de manipulação que acarretam mielotoxicidade.

Lidocaína é o anestésico padrão, com o qual os demais são comparados. Usada em diversas técnicas anestésicas locais (tópica, infiltrativa, bloqueio neural, epidural e subaracnóidea), também pode ser administrada por via intravenosa para tratar arritmias cardíacas em serviços de urgência cardiológica ou unidades de cuidados intensivos, como agente adjuvante em anestesia geral devido a seu efeito supressor potente (presumivelmente central) do reflexo da tosse, na obtenção de analgesia pós-operatória e no tratamento de dor crônica (particularmente de origem neuropática) não responsiva a outras medidas. Administradas um minuto antes da intubação, doses intravenosas de 1 a 2 mg/kg suprimem o reflexo da tosse por 1-5 minutos. Para obtenção de analgesia pós-operatória, é administrada por meio de bomba de infusão. Em forma de gel penetra bem em mucosas. Para transpor pele íntegra, exige concentrações mais elevadas, e a absorção é lenta. Isoladamente, em concentrações de 1% e 2%, pode ser usada sob diferentes técnicas para procedimentos cirúrgicos de menor porte, especialmente em sítios com limitada circulação colateral (dedos, orelhas, nariz e pênis), o que contra-indica vasoconstricção. Quanto à associação com vasoconstritor adrenérgico, epinefrina é aproximadamente quatro vezes mais potente que norepinefrina e consideravel-

mente mais potente que levonordefrina e fenilefrina, garantindo efeito hemostático e prolongando a duração do efeito anestésico local. O pico de concentração plasmática de lidocaína é reduzido em 30% a 40%, quando esta é administrada intra-oralmente em associação com epinefrina. A preparação em que se associa com glicose (hiperbárica) é usada em anestésias peridurais para procedimentos urológicos e ortopédicos e em cesarianas. As soluções hiperbáricas tendem a manter o anestésico em porções mais descendentes do saco dural.³⁰ A seleção de preparação pronta deve-se à necessidade de urgência de uso, ao menor grau de contaminação e ao menor índice de erros de manipulação que acarretam mielo-toxicidade. Há, no entanto, vários relatos que descrevem danos neurológicos (dor lombar e de membros inferiores) transitórios (duração de seis horas a quatro dias) com lidocaína hiperbárica.³¹ Sua incidência varia de 4% a 36%. Revisão sistemática Cochrane de 15 ensaios clínicos que avaliaram a frequência daquelas manifestações após anestesia espinal com lidocaína em comparação a outros anestésicos locais verificou que, de 1.437 pacientes avaliados, 120 as desenvolveram. O uso de lidocaína aumentou esse risco comparativamente a outros anestésicos locais³². Os sintomas desapareceram espontaneamente no quinto dia pós-operatório.

Prilocaina tem amplo uso em odontologia. É recomendada especialmente para casos em que aminas simpaticomiméticas estão contra-indicadas, pois está contida na única preparação comercialmente disponível no Brasil que tem felipressina como vasoconstritor. No entanto, não há evidências de que seja mais segura em pacientes cardiopatas ou com hipertensão grave não controlada². Felipressina atua por meio de ligação a receptores de vasopressina V_{1A} , o que determina contração da musculatura lisa vascular, especialmente em vênulas, pequenas arteríolas e capilares²⁸. Em doses terapêuticas, determina vasoconstrição apenas local, sendo destituída de efeitos antiurético e vasoconstritor coronariano.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2006: item 1.2

Apresentações

- Solução injetável 0,25% (2,5 mg/mL) e 0,5% (5 mg/mL).

Indicações^{1, 2}

- Anestesia local (epidural) para procedimentos prolongados.
- Anestesia regional.
- Bloqueio simpático e bloqueio neural periférico.
- Analgesia epidural contínua no parto.
- Controle de dor no pós-operatório.

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Hipersensibilidade a bupivacaína, sulfitos ou outros anestésicos do tipo amida.
- Anestesia de bloqueio paracervical em obstetrícia.
- Anestesia espinal ou epidural em paciente desidratado ou hipovolêmico.
- Anestesia intravenosa regional (Bloqueio de Bier).
- Hemorragia ou anemia grave, uso concomitante de anticoagulante.
- Hipotensão grave ou choque, arritmias, bloqueio cardíaco.
- Infecção cutânea adjacente, septicemia.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Não usar solução a 0,75% em obstetrícia.
- Soluções contendo conservantes não devem ser utilizadas em anestesia espinal, epidural ou em anestesia regional intravenosa.
- A injeção intravascular acidental está associada a convulsões e falência cardíaca.

- Bupivacaína tem maior potencial cardiodepressor e cardiotóxico do que lidocaína em doses equiefetivas, podendo causar arritmias ventriculares graves e depressão miocárdica após injeção acidental intravascular de altas doses.
- Cautela em pacientes com epilepsia, porfiria, miastenia grave, hipertireoidismo, insuficiências respiratória, renal e hepática (ver apêndice C).
- Reduzir dose em pacientes idosos e debilitados.
- Não é recomendado o uso em menores de 12 anos.
- Em crianças e idosos há risco aumentado da ocorrência de efeito tóxico sistêmico.
- Em crianças a dose deve ser ajustada de acordo com o estado físico do paciente e a natureza do procedimento.
- Em crianças não se recomenda fazer analgesia pós-operatória com bupivacaína.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-5, 9, 13}

Adultos

Anestesia local epidural

- De 15 a 30 mL de solução a 0,5% (75-150 mg) ou a 0,25% (37,5-75 mg).
- Repetir a cada 3 horas, se necessário.

Anestesia regional

- De 10 a 20 mL (25-50 mg) de solução a 0,25% ou a 0,5%.
- Repetir a cada 3 horas, se necessário.

Bloqueio nervoso simpático

- De 20 a 50 mL (50-125 mg) de solução a 0,25%, repetida a cada 3 horas, se necessário.

Analgesia de parto

- De 10 a 15 mg/hora de solução a 0,25% ou 0,5%. Máximo: 2 mg/kg até 4 horas.

Analgesia em pós-operatório

- De 4 a 15 mg/hora de solução a 0,25%. Máximo: 2 mg/kg até 4 horas.

Crianças

Anestesia local epidural

- Crianças acima de 10 anos: 0,3-0,4 mL/kg (caudal) ou 0,4-0,8 mL/kg (torácica) da solução a 0,25%.

Anestesia regional

- De 10 a 20 mL (25-50 mg) de solução a 0,25% ou a 0,5%. Repetir a cada 3 horas, se necessário.

Bloqueio nervoso simpático

- De 20 a 50 mL (50-125 mg) de solução a 0,25%, repetida a cada 3 horas, se necessário.

Analgesia em pós-operatório

- De 4 a 15 mg/hora de solução a 0,25%. Máximo: 2 mg/kg até 4 horas.

Observação

- A dose máxima segura em adultos ou crianças é de 1,5 mg/kg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 9, 13}

- Início da ação: 15 a 30 minutos.
- Duração da ação: 3 a 7 horas.
- Meia-vida: 1,5 a 5,5 horas (adultos) e 8,1 horas (neonatos).
- A adição de adrenalina diminui o fluxo sanguíneo local, diminui a absorção de bupivacaína e prolonga o efeito anestésico.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (5% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Hipotensão, bloqueio cardíaco, bradicardia.

- Depressão ou excitação do SNC, convulsão (dose dependente).
- Falência respiratória (dose excessiva ou administração intravascular).
- Hipersensibilidade e reações alérgicas (raras).

Interações medicamentosas ⁵

- Agentes simpaticomiméticos: preservação de lidocaína.
- Verapamil: pode ocasionar risco aumentado de bloqueio cardíaco.
- Inibidores da ECA: bradicardia e hipotensão com perda da consciência.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar que o medicamento pode causar dormência no local da injeção.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6, 13}

- Armazenar em temperatura entre 15 e 30 °C.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA + GLICOSE

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2006: item 1.2

Apresentação

- Solução injetável de cloridrato de bupivacaína 0,5% + glicose 8%.

Indicação ¹

- Anestesia espinal.

Contra-indicações ¹

- A anestesia espinal é contra-indicada em paciente desidratado ou hipovolêmico.
- A anestesia espinal não é recomendada para menores de 18 anos.

Precauções ¹

- As doses devem ser reduzidas em idosos.
- Considerar demais precauções listadas na monografia do cloridrato de bupivacaína.

Esquemas de administração ^{2, 4, 5, 9, 13}

Adultos

Anestesia espinal para cesariana

- Dar 7,5 a 10,5 mg.

Analgesia de parto

- Dar 6 mg em parto normal.

Anestesia espinal para cirurgia abdominal

- Dar 15 mg.

Anestesia espinal para cirurgia perineal

- Dar 7,5 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 9, 13}

- Início da ação: 15 a 30 minutos.
- Duração da ação: 3 a 7 horas.
- Meia-vida: 1,5 a 5,5 horas (adultos) e 8,1 horas (neonatos).
- A adição de adrenalina diminui o fluxo sanguíneo local, diminui a absorção de bupivacaína e prolonga o efeito anestésico.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (5% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Hipotensão, bloqueio cardíaco, bradicardia.
- Depressão ou excitação do SNC, convulsão (dose dependente).
- Falência respiratória (dose excessiva ou administração intravascular).
- Hipersensibilidade e reações alérgicas (raras).

Interações medicamentosas ⁵

- Agentes simpaticomiméticos: preservação de lidocaína.

- Verapamil: pode ocasionar risco aumentado de bloqueio cardíaco.
- Inibidores da ECA: bradicardia e hipotensão com perda da consciência.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar que o medicamento pode causar dormência no local da injeção.

Aspectos farmacêuticos⁵

- A solução de cloridrato de bupivacaína + glicose não contém conservante, portanto, deve ser usada imediatamente após a abertura da ampola, e o restante da solução deve ser descartado.
- A solução de cloridrato de bupivacaína + glicose é hiperbárica se difunde na direção da cabeça mais extensivamente do que as soluções isobáricas, mesmo na posição horizontal.
- Manter a temperatura ambiente, até 30 °C.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA

César Augusto Braum

Na Rename 2006: itens 1.2, 13.2, 18.1

Apresentações

- Solução injetável 1% (10 mg/mL).
- Solução injetável 2% (20 mg/mL).
- Gel 2%.
- Aerossol 100 mg/mL.

Indicações^{1-6, 13, 33}

- Anestesia local tópica de membranas mucosas.
- Anestesia local infiltrativa.
- Anestesia local regional (bloqueio de nervos periféricos).
- Anestesia epidural.
- Anestesia espinal (bloqueio subaracnóideo ou raquianestesia).
- Anestesia intravenosa regional (Bloqueio de Bier).
- Agente coadjuvante em anestesia geral.
- Analgesia pós-operatória.
- Taquiarritmias ventriculares agudas.

Contra-indicações^{1-6, 13, 33}

- Hipersensibilidade à lidocaína ou a qualquer outro do tipo de amida.
- Infecções cutâneas adjacentes ao sítio de administração.
- Anemia grave.
- Uso concomitante com anticoagulantes.
- Anestesia espinal ou epidural em pacientes desidratados ou hipovolêmicos.
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Precauções^{1-6, 13, 33}

- Cautela em pacientes com redução da condução cardíaca, bradicardia, choque grave, dano respiratório, epilepsia, porfiria, miastenia grave.
- Utilizar com cuidado em idosos, crianças e pacientes debilitados.
- Em pacientes com hipertensão grave, deve-se ter cuidado com anestesia epidural caudal e lombar.
- Não utilizar soluções contendo conservantes em anestesia espinal, epidural, caudal ou regional intravenosa.
- Hepatopatia (ver apêndice C).
- Nefropatia grave.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração 1, 3-6, 13, 33**Adultos***Anestesia e analgesia*

- Infiltração percutânea: 1-60 mL (5-300 mg) de solução a 0,5 ou 1%.
- Anestesia intravenosa regional: 10-60 mL (50-300 mg) de solução a 0,5%.
- Anestesia cirúrgica com bloqueio caudal: 15-20 mL (225-300 mg) de solução a 1%.
- Anestesia lombar epidural: 25-30 mL (250-300 mg) de solução a 1% ou 10-15 mL (200-300 mg) de solução a 2%.
- Bloqueio do nervo braquial: 15-20 mL (225-300 mg) de solução a 1%.
- Bloqueio do nervo intercostal: 3 mL (30 mg) de solução a 1%.
- Bloqueio do nervo pudendo (cada lado) e nervo paracervical (cada lado) para analgesia obstétrica: 10 mL (100 mg) de solução a 1%. No caso de bloqueio do nervo paracervical, a dose não pode ser repetida antes de 90 minutos.
- Bloqueio de nervo simpático cervical: 5 mL (50 mg) de solução a 1%.
- Bloqueio de nervo simpático lombar: 5-10 mL (50-100 mg) de solução a 1%.
- Bloqueio caudal para analgesia obstétrica ou em bloqueio epidural torácico: 20-30 mL (200-300 mg) de solução a 1%.
- Para a manutenção da anestesia epidural ou caudal a dose máxima não deve ser repetida em intervalos inferiores a 1,5 horas.
- Seqüência rápida de intubação, pré-indução: 1,5 mg/kg, por via intravenosa, 2 a 3 minutos antes da intubação.
- Exame uretral feminino: administrar de 60 a 100 mg de gel a 2% dentro da uretra minutos antes do exame.
- Exame uretral masculino: aplicar 15 mL (300 mg) de gel pela uretra. Dose adicional de 15 mL pode ser utilizada para uma anestesia adequada.
- Cateterização uretral em homens: aplicar 100-200 mg de gel a 2% antes de realizar o procedimento.
- Sondagem e cistoscopia: aplicar 600 mg de gel a 2% antes de realizar o procedimento.
- Aftas em imunodeprimidos: aplicar 40-60 mg (2-3 mL) de gel a 2%. Um volume máximo de até 15 mL é recomendado dentro de 24 horas.
- Anestesia de mucosas bucais durante procedimentos: 10-50 mg de aerosol a 10% (máximo 200 mg em 24 horas). Não exceder 30 mg de lidocaína por quadrante de gengiva ou mucosa oral no período de 1 hora e meia e de 200 mg dentro de 24 horas.
- Cirurgia de catarata: aplicar o gel, 3 a 5 vezes, 15 a 20 minutos antes da cirurgia.

Arritmias

- Como antiarrítmico: Dose de ataque: 50-100 mg, em infusão intravenosa contínua, na velocidade de 25 a 50 mg/minuto. A dose pode ser repetida após 5 minutos caso necessário. Para manutenção: infusão intravenosa contínua de 1 a 4 mg/minuto (20-50 microgramas/kg/minuto).
- Emergência (arritmias): 300 mg, por via intramuscular. Repetir, caso necessário, após 60 a 90 minutos.
- Fibrilação ventricular: dose inicial de 1 a 1,5 mg/kg, por via intravenosa. Caso a fibrilação ventricular persista, doses adicionais de 0,5 a 0,75 mg/kg, a cada 5 a 10 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg.

Crianças*Anestesia e analgesia*

- Bloqueio simpático cervical, bloqueio epidural lombar, bloqueio epidural sacral, anestesia cirúrgica, bloqueio epidural torácico, bloqueio simpático

lombar, bloqueio periférico braquial, bloqueio periférico dental, bloqueio periférico intercostal, bloqueio periférico paravertebral, bloqueio periférico pudendal, seqüência rápida de intubação (pré-indução) em crianças maiores de 3 anos: 3,3-4,4 mg/kg de solução a 1%.

- Anestesia local por infiltração: 3 mg/kg (solução a 1%), podendo ser repetida, após 4 horas.
- Indução da anestesia intravenosa regional: 3 mg/kg de soluções a 0,5 e 1%, ou soluções mais diluídas (0,25-0,5%).
- Anestesia local de mucosas (crianças menores de 3 anos): o uso de aerossol não é recomendado.
- Anestesia local de mucosas (crianças entre 3 e 12 anos): para anestesia de traquéia e laringe usar 1,5 mg/kg de lidocaína aerossol. Para anestesia de outras mucosas utilizar até 3 mg/kg de lidocaína.
- Anestesia local de mucosas: o uso tópico de gel 2% deve ser individualizado, baseando-se na idade da criança, peso e condições físicas até um máximo de 4,5 mg/kg.

Arritmias

- Antiarrítmico: dose de ataque: infusão intravenosa direta de 1 mg/kg, na velocidade de 25 a 50 mg/minuto. A dose pode ser repetida após 5 minutos caso necessário, não excedendo 3 mg/kg. Para manutenção: infusão intravenosa contínua de aproximadamente 30 microgramas/kg/minuto (20-50 microgramas). A velocidade de infusão não deve exceder a 4 mg/minuto.
- Fibrilação ventricular: iniciar infusão intravenosa direta com dose de 1 mg/kg, não excedendo a dose máxima de 100 mg. A seguir, infusão contínua, à velocidade 20 a 50 microgramas/kg/minuto. A dose máxima recomendada é de 1,5 mg/kg/dose ou 88 microgramas/kg/minuto por infusão contínua.

Observações

- A dose máxima segura em adultos e crianças varia entre 4 e 4,5 mg/kg (total de 300 mg) de soluções a 0,5 e 1%.
- O aerossol pode ser utilizado para tratamento de hemorróidas e outras condições perianais.
- O aerossol pode ser utilizado para facilitar intubação traqueal.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13, 33}

Uso injetável

- Início de efeito: 45 a 90 segundos (intravenosa).
- Pico de concentração plasmática: 10 a 30 minutos (intravenosa), 30 minutos a 2 horas (intramuscular).
- Duração de efeito: 10 a 20 minutos (intravenoso), 100 minutos (bloqueio lombar epidural com solução a 2%), 75 a 135 minutos (bloqueio caudal com soluções a 1% ou 2%), 100 minutos (anestesia espinhal com solução a 2%), 60 a 180 (bloqueio epidural), 30 a 60 minutos (infiltrativa).
- Metabolismo: fígado (aproximadamente 90%).
- Meia-vida: 1 a 2 horas.
- Excreção: renal (10% em forma inalterada).

Uso tópico

- Início de efeito: 3-5 minutos (gel 2%).
- A absorção por mucosas e pele lesada é rápida. Já a absorção por pele íntegra é lenta e incompleta.
- A absorção sistêmica da lidocaína é dependente de espessura da pele, duração da aplicação e tamanho da área à qual foi aplicada.

Efeitos adversos ^{1-6, 13, 33}

- Hipotensão, bloqueio cardíaco, parada cardíaca, bradicardia.
- Náusea, vômitos, incontinência fecal.

- Hipersensibilidade e reações alérgicas (raras).
- Efeito irritativo em tecidos oculares.
- Tontura, distúrbios visuais, tremores, cansaço, convulsões, sonolência, inconsciência, agitação, dor de cabeça, parestesias, sensação de frio ou calor, paraplegia (acidente raro).
- O uso tópico pode causar os mesmos efeitos adversos causados pelo uso injetável, dependendo das concentrações plasmáticas alcançadas.

Interações medicamentosas ^{2-6, 13, 33}

- Aumento de efeito de lidocaína: antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, mexiletina, procainamida), anticonvulsivantes, inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, ritonavir, indinavir), betabloqueadores sistêmicos (metoprolol, nadolol, propranolol), cimetidina, dalfopristina, quinupristina, fluoroquinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino, gatifloxacino, norfloxacino).
- Bloqueadores neuromusculares (suxametônio) podem ter efeitos potencializados por altas doses de lidocaína.
- Dolasetrona aumenta o risco de arritmias ventriculares. Evitar o uso concomitante.
- Diidroergotamina pode causar elevação da pressão sistêmica. O uso concomitante é contra-indicado.
- Lidocaína aumenta o risco de toxicidade do óxido nítrico.
- Lidocaína aumenta os efeitos hipnóticos do propofol.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para evitar o contato de anestésico tópico com os olhos. Caso o contato ocorra, lavar os olhos imediatamente com água e proteger até que a sensibilidade retorne.
- Evitar a aplicação tópica de grande quantidade e em grande número de vezes do medicamento.
- Remover o medicamento se ocorrer irritação ou sensação de queimação durante a aplicação tópica.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 13, 33}

- Soluções devem ser armazenadas em temperatura entre 15-30 °C. O congelamento deve ser evitado. Inspeccionadas visualmente para a presença de qualquer material particulado ou coloração antes da administração.
- Após diluição, a solução é estável por até 24 horas.
- A solução injetável é incompatível com: anfotericina B, sulfadiazina sódica, metoexital sódico, cefazolina sódica, fenitoína sódica, soluções alcalinas. Há formação de precipitados.
- Armazenar o gel de lidocaína 2% em temperatura ambiente (20-25 °C), ao abrigo de luz e umidade.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA + GLICOSE

César Augusto Braum

Na Rename 2006: item 1.2

Apresentação

- Solução injetável de lidocaína 5% + glicose 7,5%.

Indicação ^{4-6, 13}

- Anestesia espinal.

Contra-indicações ^{1-6, 13}

- Soluções contendo lidocaína 5% + glicose 7,5% não são recomendadas para anestesia espinal contínua.
- Ver demais contra-indicações na monografia de lidocaína.

Precauções^{1-6, 13}

- Cautela em pacientes com redução da condução cardíaca, bradicardia, choque grave, dano respiratório, epilepsia, porfiria, miastenia grave.
- Utilizar com cuidado em idosos, crianças e pacientes debilitados.
- Em pacientes com hipertensão grave, deve-se ter cuidado com anestesia epidural caudal e lombar.
- Não utilizar soluções contendo conservantes em anestesia espinal, epidural, caudal ou regional intravenosa.
- Hepatopatia (ver apêndice C).
- Nefropatia grave.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{4-6, 13}

Adultos

Anestesia espinal

- Obstétrica (parto normal): 1 mL.
- Obstétrica (cesariana): 5 mL.
- Cirurgia abdominal: 1,5-2 mL.

Crianças

Anestesia espinal

- Crianças pesando até 5 kg: 2,5 mg/kg.
- Crianças pesando entre 5-15 kg: 2 mg/kg.
- Crianças pesando mais de 15 kg: 1,5 mg/kg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4-6, 13}

- Início de efeito: 45 a 90 segundos (intravenosa).
- Pico de concentração plasmática: 10-30 minutos (intravenosa), 30 minutos a 2 horas (intramuscular).
- Duração de efeito: 10 a 20 minutos (intravenoso), 100 minutos (bloqueio lombar epidural com solução a 2%), 75-135 minutos (bloqueio caudal com soluções a 1% ou 2%), 100 minutos (anestesia espinal com solução a 2%), 60-180 (bloqueio epidural), 30-60 minutos (infiltrativa).
- Metabolismo: fígado (aproximadamente 90%).
- Meia-vida: 1 a 2 horas.
- Excreção: renal (10% em forma inalterada).

Efeitos adversos^{1-6, 13}

- Hipotensão, bloqueio cardíaco, parada cardíaca, bradicardia.
- Náusea, vômitos, incontinência fecal.
- Hipersensibilidade e reações alérgicas (raras).
- Efeito irritativo em tecidos oculares.
- Tontura, distúrbios visuais, tremores, cansaço, convulsões, sonolência, inconsciência, agitação, dor de cabeça, parestesias, sensação de frio ou calor, paraplegia (acidente raro).

Interações medicamentosas^{2-6, 13}

- Aumento de efeito de lidocaína: antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, mexiletina, procainamida), anticonvulsivantes, inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, ritonavir, indinavir), betabloqueadores sistêmicos (metoprolol, nadolol, propranolol), cimetidina, dalfopristina, quinupristina, fluoroquinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino, gatifloxacino, norfloxacino).
- Bloqueadores neuromusculares (suxametônio) podem ter efeitos potencializados por altas doses de lidocaína.
- Dolasetrona aumenta o risco de arritmias ventriculares. Evitar o uso concomitante.
- Diidroergotamina pode causar elevação da pressão sistêmica. O uso concomitante é contra-indicado.

- Lidocaína aumenta o risco de toxicidade do óxido nitroso.
- Lidocaína aumenta os efeitos hipnóticos do propofol.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 13}

- Soluções de lidocaína com glicose podem ser autoclavadas uma única vez. A caramelização da glicose pode ocorrer após mais de uma autoclavagem.
- As quantidades não utilizadas da solução devem ser desprezadas devido à ausência de conservantes.
- Ver demais aspectos farmacêuticos na monografia do cloridrato de lidocaína.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA + HEMITARTARATO DE EPINEFRINA

César Augusto Braum

Na Rename 2006: item 1.2

Apresentações

- Solução injetável de lidocaína a 1% (10 mg/mL) + epinefrina 1:200.000 (5 microgramas/mL).
- Solução injetável de lidocaína a 2% (20 mg/mL) + epinefrina 1:200.000 (5 microgramas/mL).
- Solução injetável de lidocaína a 2% (20 mg/mL) + epinefrina 1:80.000 (12,5 microgramas/mL) – uso odontológico.

Indicações ^{1-6, 13, 33}

- Anestesia infiltrativa.
- Bloqueio nervoso periférico.
- Bloqueio intercostal.
- Anestesia em procedimentos odontológicos.

Contra-indicações ^{1-6, 13, 33}

- Anestesia em sítios com limitada circulação colateral (dedos, orelhas, nariz ou pênis).
- Anestesia por via intradérmica.
- Absolutas ao uso de vasoconstritor adrenérgico associado: angina instável, infarto do miocárdio há menos de 6 meses, cirurgia de revascularização miocárdica há menos de 6 meses, acidente vascular cerebral há menos de 6 meses, arritmias refratárias, hipertensão arterial sistêmica grave não-tratada ou não-controlada, insuficiência cardíaca congestiva intratável ou não-controlada, hipertireoidismo não-controlado, diabetes melito não-controlado, feocromocitoma, hipersensibilidade a sulfitos.
- Ver demais contra-indicações na monografia de lidocaína.

Precauções ^{1-6, 13, 33}

- Em quaisquer das técnicas anestésicas/analgésicas utilizadas, associação de anestésico local a vasoconstritor é opcional, exceto em bloqueio intercostal, em que seu uso é obrigatório.
- Reduzir doses em idosos, hipertensos e diabéticos não-controlados, crianças, pacientes debilitados, pacientes com arritmias graves, hipertireoidismo, doença vascular periférica.
- Em pacientes submetidos a angioplastia coronariana, é importante verificar condições clínicas do paciente (angina residual).
- Em asmáticos que usam corticosteróides, deve-se preferir anestésicos locais em formulações isentas de conservantes.
- Em presença de patologias que contra-indicam o uso de vasoconstritor adrenérgico, procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser adiados, até que a condição clínica tenha sido tratada adequadamente.

- Para anestésias epidurais ou subaracnóideas não se deve usar preparações com conservantes.
- Ver demais precauções na monografia de lidocaína.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3-6, 13, 33}

Adultos

Anestesia lombar epidural

- De 25 a 30 mL (250-300 mg) de solução a 1%, ou 10-15 mL (200-300 mg) de solução a 2%.

Bloqueio caudal para analgesia obstétrica ou em bloqueio epidural torácico

- De 20 a 30 mL (200-300 mg) de solução a 1% de lidocaína.

Anestesia cirúrgica com bloqueio caudal

- De 15 a 20 mL (225-300 mg) de solução a 1% de lidocaína.

Anestesia em procedimentos dentais

- Doses iniciais de 1 a 5 mL de lidocaína a 2% (20-100 mg) com epinefrina 1:50.000 a 1:100.000.

Observações

- Dose máxima de lidocaína com epinefrina 1:200.000: 7,0 mg/kg, até um total de 500 mg.
- Uma dose teste deve ser administrada antes do bloqueio epidural para detectar dosagem intravascular ou subaracnóide inadvertida.

Crianças

Anestesia de infiltração local ou bloqueio nervoso

- Administrar até 7 mg/kg de solução a 1% de lidocaína com epinefrina 1:200.000.

Anestesia epidural caudal

- Administrar até 7 mg/kg de solução a 1% de lidocaína.

Anestesia em procedimentos odontológicos

- De 1 a 1,5 mL (20-30 mg) de solução a 2% de lidocaína com epinefrina 1:80.000 a 1:100.000.

Observações

- A dose total de epinefrina não deve exceder 5 microgramas/kg (1 mL/kg de solução 1:200.000).
- Uma dose teste deve ser administrada antes do bloqueio epidural para detectar dosagem intravascular ou subaracnóide inadvertida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13, 33}

- Meia-vida plasmática de epinefrina: 1 a 3 minutos.
- A presença de epinefrina reduz a velocidade de distribuição e, conseqüentemente, prolonga a duração de efeito local de lidocaína.
- Durante a anestesia epidural contínua a presença de epinefrina reduz ligeiramente as concentrações plasmáticas da lidocaína e de um dos metabólitos da lidocaína.
- A redução do pico de concentração da lidocaína pela epinefrina depende do local da injeção.
- Duração de efeito: 120 minutos (infiltrativa), 120 a 180 minutos (bloqueio periférico menor).
- Ver demais informações na monografia da lidocaína.

Efeitos adversos ^{1-6, 13, 33}

- A toxicidade sistêmica da lidocaína é reduzida com a presença da epinefrina.
- Demais efeitos adversos ver monografia da lidocaína.

Interações medicamentosas ^{2-6, 13, 33}

- Contra-indicações relativas ao uso de epinefrina com antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase, fenotiazinas, betabloqueadores adrenérgicos não-seletivos, cocaína em uso crônico.

- A associação com epinefrina pode causar retardo na cicatrização de feridas, edema tecidual ou isquemia e necrose locais, em decorrência do aumento de consumo tecidual de oxigênio e vasoconstrição.
- Conjuntamente à anestesia geral com halotano ou enflurano, infiltração local com epinefrina deve ser limitada à solução de 1:100.000.
- Demais interações ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Orientações aos pacientes ⁵

- Ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 13, 33}

- As soluções contendo lidocaína e epinefrina não podem ser autoclavadas.
- Preparações comerciais de soluções contendo lidocaína e epinefrina podem conter antioxidantes que prolongam a vida útil das soluções; hidróxido de cálcio que alcaliniza ou ajusta o pH da solução para valores de 6 a 7; cloreto de sódio, que torna a solução injetável isotônica.
- As porções de solução não utilizadas devem ser descartadas.
- Ver demais aspectos farmacêuticos na monografia de lidocaína.

ATENÇÃO: mesmo na presença de aumento de frequência cardíaca, pressões arteriais diastólica e sistólica e níveis plasmáticos de epinefrina, a pressão arterial média e a resposta hemodinâmica geral permanecem praticamente inalteradas.

CLORIDRATO DE PRILOCAÍNA + FELIPRESSINA

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2006: item 1.2

Apresentação

- Solução injetável para uso odontológico 3% + 0,03 UI/mL.

Indicação ²

- Anestésico local para uso odontológico.

Contra-indicações ^{2, 3, 5}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Metemoglobinemia.
- Hipovolemia.
- Bloqueio cardíaco.

Precauções ^{2-5, 13}

- Hipertensão grave não tratada, doença cardíaca grave, choque, arritmia, bradicardia.
- Crianças, idosos, pacientes debilitados.
- Doença renal e hepática.
- Epilepsia, depressão respiratória, porfíria, miastenia grave, hipoxia.
- Metemoglobinemia pode ocorrer quando doses elevadas são utilizadas. Pode ser tratada com a administração intravenosa de azul de metileno 1%, dose 1 mg/kg.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻³

Adultos

Anestesia infiltrativa

- De 40 a 80 mg; dose máxima: 8 mg/kg ou 600 mg no período de 2 horas.

Crianças (maiores de 10 anos)

Anestesia infiltrativa

- Anestesia infiltrativa: dose superior a 40 mg raramente é necessária.

Observação

- Dose máxima de prilocaína com felipressina 0,03 UI/mL: 6,0-8,0 mg/kg, até total de 600 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 6, 13}

- Início de efeito: 2 minutos.
- Duração de efeito: 1 a 3 horas.
- Meia-vida: 1,6 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (1% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{2, 4, 5}

- Hipotensão, bradicardia, arritmias, metemoglobinemia, convulsão.
- Durante o terceiro trimestre da gravidez: depressão respiratória neonatal, hipotonia e bradicardia.
- Raro: hipersensibilidade.

Interações medicamentosas ⁵

- Hialuronidase: aumenta a difusão tópica do anestésico e pode ocasionar aumento da incidência de reação sistêmica. Monitorar a toxicidade da prilocaína.
- Erva-de-são-joão: pode ocasionar risco aumentado de colapso cardiovascular. O uso da erva-de-são-joão deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 13}

- Armazenar em temperatura entre 15 a 30 °C.

1.3 Bloqueadores neuromusculares periféricos e anticolinesterásicos

São relaxantes musculares usados como agentes adjuvantes em anestesia geral por facilitar intubação endotraqueal e propiciar campo cirúrgico adequado. Também têm sido empregados em eletroconvulsoterapia. Como as convulsões podem causar traumatismos osteomusculares ou fraturas, os pacientes são anestesiados e recebem bloqueador neuromuscular de curta duração de ação.

Bloqueando a junção neuromuscular, propiciam relaxamento adequado de músculos do abdome e diafragma em procedimentos anestésico-cirúrgicos ou naqueles realizados em unidades de cuidados intensivos. Também relaxam as cordas vocais, facilitando a intubação traqueal. Pacientes submetidos a esses agentes devem sempre receber ventilação assistida até o desaparecimento de seu efeito. Classificam-se em agentes não-competitivos ou despolarizantes e agentes competitivos ou não-despolarizantes. Entre os primeiros, cloreto de suxametônio foi selecionado porque é o mais comumente usado devido a seu rápido início e sua curta duração de efeito. Portanto, esse é agente de curta ação. Dentre os segundos, escolheram-se agentes de duração intermediária (besilato de atracúrio) e de ação prolongada (brometo de pancurônio). Não há superioridade de eficácia de um agente sobre o outro em cada grupo. Sua seleção está basicamente relacionada a parâmetros farmacológicos (especialmente perfil farmacocinético e efeitos adversos cardiovasculares) e condições clínicas pré-existentes. A duração de efeito deve englobar o período necessário à realização do procedimento, estando relacionada a mecanismos envolvidos na eliminação desses fármacos. Agentes rapidamente inativados, como suxametônio, são reservados para pequenos procedimentos e intubação. Para procedimentos de duração moderada e longa (mais de três horas), opta-se por bloqueadores não-despolarizantes de ação intermediária e prolongada, respectivamente. Recuperação neuromuscular incompleta é comum ao final de procedimentos anestésico-cirúrgicos, podendo levar a complicações pulmonares pós-operatórias e aumento de morbidade, tempo de hospitalização e custos. Sua incidência pode ser de até 40% a 60% após uso de bloqueadores de ação intermediária. Recuperação adequada da

força muscular é obrigatória antes de o paciente ser liberado da unidade de cuidados pós-anestésicos. Doses adequadas de anticolinesterásicos (neostigmina, edrofônio ou piridostigmina) revertem o bloqueio determinado por agentes não-despolarizantes. Quando se empregam agentes de longa ação, a reversão de efeito ao final da cirurgia é obrigatória, a menos que o paciente permaneça em ventilação mecânica. Já com aqueles de ação intermediária, a reversão não é obrigatória, embora seja aconselhável. A decisão terá por base o desempenho em testes de função neuromuscular. Apenas para agente não-despolarizante de curta duração, o uso de anticolinesterásicos não é necessário, apesar de eficaz. Administração de neostigmina (ou piridostigmina) com suxametônio não é indicada, pois aumenta a duração do bloqueio por despolarização, o que é parcialmente explicado pela inibição da pseudocolinesterase e preservação do agente despolarizante.

Suxametônio é usado em intubação endotraqueal, procedimentos de curta duração e tratamento de laringoespasma, devido a seu rápido início de ação (30-60 segundos) e ultracurta duração de efeito (5-10 minutos)^{34, 35}. Sob esse ponto de vista, ainda é o agente de melhor perfil, apesar de apresentar vários efeitos adversos importantes³⁵. Recomenda-se usar com cautela em crianças, pelo que rocurônio tem sido proposto como alternativa para uso intramuscular. No entanto, sua latência não é tão curta e sua duração de ação (de aproximadamente duas horas) é bem superior à do suxametônio³⁴. Em intubação endotraqueal de emergência, o tempo entre indução da anestesia e intubação da traquéia deve ser o mais curto possível, a fim de proteger os pacientes de aumento da pressão intracraniana ou de aspiração gástrica por vômito ou regurgitação, especialmente em obstetrícia e em presença de trauma, abdome agudo ou obesidade mórbida³⁶. Tal técnica anestésica é chamada de seqüência rápida de indução para a qual se emprega suxametônio devido a seu rápido início e sua curta duração de efeito. Além disso, o desenvolvimento de condições boas ou excelentes de intubação, 60 segundos após sua administração, não depende de nível adequado de anestesia³⁶. Para os demais bloqueadores, mesmo os de ação rápida como rocurônio e rapacurônio, há necessidade de adequada profundidade anestésica para se obterem condições propícias para intubação em igual período de tempo³⁶. Revisão sistemática Cochrane³⁷ que incluiu 26 ensaios clínicos para análise (n = 1.606) mostrou superioridade de suxametônio sobre rocurônio quanto ao estabelecimento de condições excelentes para seqüência de indução e intubação rápidas. Usando desfecho menos rígido – condições clinicamente aceitáveis de intubação – os dois fármacos não diferiram estatisticamente. No grupo que recebeu propofol como indutor anestésico (n = 640), condições similares de intubação também foram obtidas. Não foram relatados efeitos adversos relevantes.

Atracúrio é agente competitivo ou não-despolarizante de duração intermediária (30-60 minutos). Produz rápido relaxamento e tem rápida recuperação, pelo que é utilizado em cirurgias ambulatoriais. É também usado durante a anestesia geral quando se requer relaxamento muscular contínuo e imobilidade. Tem sido administrado a pacientes criticamente enfermos, incluindo aqueles com insuficiência hepática, dano cerebral ou disfunção de múltiplos órgãos, visando facilitar ventilação mecânica. Recuperação da atividade neuromuscular normal ocorre usualmente 1-2 horas após a interrupção da infusão, independentemente da função dos órgãos de eliminação. Como não necessita de metabolismo hepático para detoxificação, está indicado em pacientes cirróticos e com colestase hepática. Também não depende de eliminação renal, o que favorece o uso em insuficientes renais. Seus principais efeitos adversos associam-se à liberação de histamina, resultando com freqüência em eritema localizado

ou generalizado, ocasionalmente acompanhado de hipotensão, taquicardia ou broncoespasmo.

Pancurônio é antagonista competitivo ou não-despolarizante de ação prolongada, induzindo relaxamento muscular e propiciando campo cirúrgico adequado. Mostra melhor perfil cardiovascular e autonômico (ausência de bloqueio ganglionar e liberação de histamina), além de ter leve a moderado efeito vagolítico, presumivelmente por bloqueio de receptores colinérgicos muscarínicos³⁹. Após sua administração, observam-se ausência de ação hipotensora e leve aumento de frequência cardíaca e pressão arterial (respectivamente de 20% e 10%, em média). Apesar de tais efeitos vagolíticos serem prejudiciais em pacientes com cardiopatia isquêmica ou estenose valvar, relativa estabilidade cardiovascular e grande experiência de uso tornam-no agente útil em grande parte dos pacientes. É indicado para cirurgias longas (3-4 horas), nas quais extubações precoces não são necessárias, sendo apropriado para casos em que aumento leve a moderado de frequência cardíaca é desejável ou, pelo menos, não prejudicial. Pancurônio é o agente mais empregado em UTI. Em estudo aberto envolvendo pacientes criticamente enfermos, o perfil farmacocinético de pipecurônio e pancurônio, administrados por infusão contínua, foi similar⁴⁰. Doxacúrio e pancurônio, utilizados para facilitar ventilação mecânica ou reduzir pressão intracraniana, também apresentaram idêntico perfil farmacocinético e de efeitos adversos em ensaio clínico⁴¹. Apenas se observou que, após a suspensão de tratamento, o grupo que recebeu pancurônio apresentou tempo de recuperação mais prolongado e variável que doxacúrio.

Neostigmina é anticolinesterásico reversível que reverte o bloqueio determinado por bloqueadores competitivos não-despolarizantes, controlando a paralisia respiratória que advém de alta dose desses agentes. Por inibir também a pseudocolinesterase, prolonga a ação de suxametônio. É o agente mais utilizado, pelo baixo custo, por reverter bloqueios profundos (ao contrário do edrofônio) e ser comercializado na forma parenteral (ao contrário de piridostigmina, só viável na forma de comprimidos). Tem efeito clínico significativo em 2 a 5 minutos, com duração de 30 a 50 minutos. Por via subcutânea, é usado para alívio de íleo paralítico e em casos de atonia do músculo detrusor da bexiga. Com esta última indicação, alivia disúria pós-operatória e encurta o intervalo entre término da operação e momento da micção espontânea. A preservação da acetilcolina gera respostas muscarínicas que podem ser evitadas com atropina, administrada prévia ou simultaneamente à neostigmina.

Piridostigmina é anticolinesterásico reversível, sendo administrado por via oral no tratamento de miastenia grave. Tem sido associado a melhoras na sensibilidade de baro-receptores, representando nova abordagem no tratamento de intolerância ortostática neurogênica. Revisão sistemática de 4 estudos (n = 106 pacientes) mostrou melhora estatisticamente significativa na pressão diastólica em posição ereta, com redução de 10% na taquicardia reflexa. No entanto, os dados atuais são insuficientes para recomendar uso rotineiro de piridostigmina nessa condição⁴².

BESILATO DE ATRACÚRIO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 1.3

Apresentação

- Solução injetável a 10 mg/mL.

Indicações^{1,2}

- Relaxamento muscular durante cirurgia.
- Pacientes criticamente enfermos em unidades de tratamento intensivo (ventilação mecânica prolongada, tétano, estado de mal epiléptico, controlar aumento da pressão intracraniana em trauma craniano grave).

Contra-indicação^{1,2}

- Miastenia grave.

Precauções^{2,13}

- Hipersensibilidade cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares.
- Atividade é prolongada em portadores de miastenia grave e nos casos de hipotermia, tornando-se necessário reduzir doses.
- Infusões por longos períodos associam-se a desenvolvimento de tolerância, levando a aumento significativo de doses ou substituição por outro agente não-despolarizante.
- Atracúrio pode comprometer seriamente a função respiratória e causar paralisia respiratória.
- Pacientes com fatores predisponentes (traumatismo craniano, edema cerebral, encefalopatia hipóxica, encefalite viral, uremia) podem apresentar convulsões (devidas a laudanosina, principal metabólito do atracúrio, destituída de efeito relaxante muscular) durante, infusão intravenosa de atracúrio.
- Doses iniciais e de manutenção para infusão contínua em crianças de dois anos ou mais são as mesmas dos adultos. Pode ser necessária administração mais freqüente em lactentes do que em adultos. Para evitar dose excessiva em crianças, ela deve ser calculada com base no peso ideal para a altura.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração²

Adultos

Relaxamento cirúrgico

- Dose inicial: 0,2-0,4 mg/kg, por via intravenosa.
- Dose de manutenção: 0,1-0,15 mg/kg, por via intravenosa, ou 5 a 10 microgramas/kg/minuto (300-600 microgramas/kg/hora) em infusão intravenosa.
- Infusão contínua: iniciar com 9-10 microgramas/kg/minutos; bloqueio é mantido usualmente com 5-9 microgramas/kg/minutos.

Tratamentos em unidades de cuidados intensivos

- Inicialmente 300-600 microgramas/kg (opcionais) e depois, por infusão intravenosa, 11-13 microgramas/kg/minuto, diluídos em glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%.

Crianças

Relaxamento cirúrgico

- 1 mês a 2 anos: 0,3-0,4 mg/kg, por via intravenosa, seguida de manutenção necessária para manter bloqueio.
- Acima de 2 anos: 0,4-0,5 mg/kg; após 0,08-1 mg/kg em 20 a 45 minutos, seguidos por doses repetidas de 0,08-1 mg/kg a cada 15 a 25 minutos.

Ver tabela de doses baseadas no peso do paciente ao final dessa monografia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 5}

- Atracúrio sofre biotransformação plasmática espontânea, independente de função renal ou hepática.
- Início de ação: 2 a 3 minutos (dose dependente).
- Duração de efeito: 20 a 35 minutos.
- Recuperação da atividade neuromuscular normal: 60 a 70 minutos.
- Eliminação: renal e biliar; atracúrio inalterado (menos de 10%).

Efeitos adversos ^{2, 3, 6}

- Rubor da pele (5%), eritema (0,6%), prurido (0,2%), urticária (0,1%).
- Hipotensão ou hipertensão arterial (2%), taquicardia.
- Broncoespasmo (0,01%), sibilos, secreção brônquica (0,2%).

Interações medicamentosas ⁵

- Com isoflurano – depressão respiratória. Manejo: redução da dose de atracúrio.
- Aumento de efeito de atracúrio por: aminoglicosídeos e outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, procainamida, quinidina, clindamicina, enflurano, sevoflurano, cetamina.
- Redução na duração do efeito do atracúrio: carbamazepina, corticosteróides.
- Suxametônio (succinilcolina) – antagonismo do bloqueio neuromuscular.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Guardar sob refrigeração de 2 a 8 °C. Não congelar.
- Fora da refrigeração, mantém atividade por 14 dias.
- Atracúrio pode ser inativado em soluções alcalinas, não devendo ser usado na mesma seringa com as mesmas.

ATENÇÃO: para evitar dose excessiva em pacientes obesos, a dose deve ser calculada com base no peso corporal ideal. Para evitar dose excessiva em crianças, a dose deve ser calculada com base no peso ideal para a altura.

Tabela de doses baseadas no peso do paciente (empregando injeção de atracúrio a 10 mg/mL)

Peso do paciente (kg)	Dose inicial (mL) ^a	Dose inicial (mL) ^b
10	0,4-0,5	0,3-0,4
20	0,8-1,0	0,6-0,8
30	1,2-1,5	0,9-1,2
40	1,6-2,0	1,2-1,6
50	2,0-2,5	1,5-2,0
60	2,4-3,0	1,8-2,4
70	2,8-3,5	2,1-2,8
80	3,2-4,0	2,4-3,2
90	3,6-4,5	2,7-3,6
100	4,0-5,0	3,0-4,0
110	4,4-5,5	3,3-4,4
120	4,8-6,0	3,6-4,8

^a Baseada na dose recomendada de 0,4 a 0,5 mg/kg, em *bolus* intravenoso.

^b Baseada na dose recomendada de 0,3 a 0,4 mg/kg, após uso de suxametônio (succinilcolina) para

intubação sob anestesia balanceada.

BROMETO DE PANCURÔNIO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 1.3

Apresentação

- Solução injetável 2 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 5, 43}

- Relaxamento muscular durante cirurgias prolongadas (3-4 horas).
- Pacientes em ventilação mecânica prolongada em unidades de tratamento intensivo.

Contra-indicações^{2, 13}

- Miastenia grave.
- Hipersensibilidade ao fármaco e a brometos.

Precauções^{2, 4, 13}

- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Reduzir doses em idosos e pacientes com hipotermia e insuficiência renal (ver apêndice D).
- Pancurônio é eficaz na maioria dos pacientes internados em unidades de tratamento intensivo, exceto quando seu efeito vagolítico trazer prejuízo, como em doenças cardiovasculares.
- Por ser vagolítico, mais de 90% dos pacientes apresentam aumento de frequência cardíaca igual ou superior a 10 batimentos/minuto, limitando seu uso naqueles em que taquicardia é mal tolerada.
- Em neonatos até um mês de idade, as doses devem ser cuidadosamente individualizadas, uma vez que aqueles são particularmente sensíveis aos bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. Recomenda-se administrar dose-teste de 20 microgramas/kg para determinar nível de resposta.
- Pacientes com queimaduras em 25 a 30% da superfície cutânea podem requerer doses maiores por desenvolverem resistência.
- Para evitar dose excessiva em crianças, ela deve ser calculada com base no peso ideal para a altura.
- Em recém-nascidos submetidos à ventilação artificial, não se recomenda o uso de bloqueador neuromuscular periférico de rotina, embora haja significativa redução no número de hemorragias intraventriculares e tendência para redução de sua gravidade quando se evidencia esforço respiratório assíncrono. Não foi observada qualquer diferença em análise de subgrupo sem evidência de assincronia.
- Para evitar dose excessiva em pacientes obesos, a dose deve ser calculada com base no peso corporal ideal.
- Metemoglobinemia em neonatos prematuros associa-se ao uso conjunto de pancurônio, fentanila e atropina.
- Pancurônio pode ser empregado em mulheres submetidas a cesariana, podendo ser empregado como adjunto de anestesia geral e para intubação endotraqueal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 3, 13}

Adultos e crianças a partir de 1 mês

Relaxamento muscular durante cirurgia de longa duração.

- Inicialmente 60 a 100 microgramas/kg, por via intravenosa.
- Dose de manutenção: 10 microgramas/kg, por via intravenosa, 60 a 100 minutos após a dose inicial; repetidos conforme a necessidade.

Ventilação mecânica em pacientes criticamente enfermos em unidades de tratamento intensivo

- De 0,05 a 0,1 mg/kg, por via intravenosa, em injeção de *bolus*.
- seguida, assim que houver início de recuperação da dose, por 0,8-1,7 microgramas/kg/minuto, ou 0,1-0,2 mg/kg a cada 1 a 3 horas.

Neonatos

Relaxamento muscular durante cirurgia de longa duração.

- Inicialmente 30 microgramas/kg/dose, repetidos por 2 vezes a intervalos de 5 a 10 minutos, se necessário.
- depois 10 a 90 microgramas/kg, por via intravenosa, repetidos a cada 30 minutos, até 4 horas, se necessário.

Observação

- Por via intravenosa, administrar a solução injetável sem diluição ou diluída em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 13}

- Início de efeito: 2 a 3 minutos.
- Duração de efeito: 60 a 120 minutos (dose de início) e 30 a 40 minutos (dose de manutenção).
- Metabolismo: hepático (10 a 20%).
- Meia-vida: 2 horas (6 horas em insuficiência renal e 4 horas em insuficiência hepática).
- Excreção: renal (80%, principalmente em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{2, 5, 13}

- Taquicardia, hipertensão arterial.
- *Rash* cutâneo.
- Sibilos, dispnéia, broncoespasmo.
- Salivação excessiva.
- Fraqueza muscular.

Interações medicamentosas ^{2, 3}

- Aumento de efeito: aminoglicosídeos, enflurano, sevoflurano, nitroglicerina, suxametônio, furosemida, verapamil, erva-de-são-joão, bacitracina, colistina, polimixina B, clindamicina, betabloqueadores adrenérgicos, sulfato de magnésio, lidocaína, antagonistas dos canais de cálcio, fluoroquinolonas, tetraciclina, vancomicina, lítio.
- Risco aumentado de depressão respiratória com isoflurano.
- Risco aumentado de arritmias cardíacas com digoxina.
- Risco aumentado de arritmias cardíacas graves com a associação de halotano, antidepressivos tricíclicos e pancurônio.
- Redução da efetividade do pancurônio: corticosteróides, teofilina, fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, simpaticomiméticos.

Aspectos farmacêuticos ³

- Solução injetável é estável por seis meses à temperatura ambiente de 18 a 22 °C.
- Pode precipitar se misturado a barbitúricos para administração parenteral.
- Incompatibilidade com diazepam na mesma via venosa.

BROMETO DE PIRIDOSTIGMINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 1.3

Apresentação

- Comprimidos 60 mg.

Indicações ¹

- Miastenia grave.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Obstrução gastrointestinal, urinária ou peritonite.
- Hipersensibilidade à piridostigmina.
- Cirurgia recente intestinal ou vesical.
- Uso após suxametônio.
- Pneumonia.
- Peritonite.

Precauções ^{1, 2, 5}

- O íon brometo pode precipitar reações de hipersensibilidade.
- Cautela em pacientes com vagotonia, epilepsia, hipertireoidismo, parkinsonismo, asma, úlcera péptica, hipotensão, arritmias, bradicardia e infarto recente do miocárdio.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Evitar administração intravenosa e doses acima de 450 mg diários para evitar dessensibilização de receptores da acetilcolina.
- A via intramuscular é utilizada durante crise miastênica, trabalho de parto ou quando a via oral é impraticável.
- Em pacientes com miastenia grave, o principal sintoma de crise colinérgica é aumento da fraqueza muscular que precisa ser diferenciada daquela causada pela exacerbação da própria doença (crise miastênica).
- Eficácia e segurança não estão estabelecidas em crianças.
- Categoria de risco na gravidez: B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 6}**Adultos**

- De 30 a 120 mg, por via oral, a cada 3 ou 4 horas.
- Aumentar dose gradualmente ao longo do dia. Inicialmente 600 mg/dia.
- Dose máxima diária: 0,3 a 1,2 g.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 6}

- Apresenta início mais lento e duração de ação mais longa que neostigmina, provocando menos efeitos adversos e por isso é mais adequada para miastenia grave que neostigmina.
- Alimentos parecem não afetar biodisponibilidade, mas atrasam o tempo necessário para atingir concentração plasmática.
- Início de efeito: 15 a 30 minutos (oral e intramuscular).
- Pico de efeito: 1 a 5 horas.
- Duração de efeito: 6 a 8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 horas (6 horas em insuficiência renal).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (80 a 90% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{2, 6}

- Menos freqüentes e menos graves que com neostigmina.
- Hipersalivação, náusea, vômito, cólicas abdominais, diarreia.
- *Rash* cutâneo.
- Excessiva salivação, sudorese, lacrimejamento, peristaltismo aumentado, defecação e micção aumentadas, desejo de urinar.
- Bradicardia, arritmias, hipotensão.
- Câibras musculares, fasciculação, fraqueza, paralisia.
- Coriza, aumento na secreção brônquica, broncoconstrição.
- Ataxia, convulsões, nistagmo, coma, miose, espasmos ciliares, fala indistinta, inquietude, agitação, medo.
- Morte por insuficiência respiratória ou parada cardíaca.
- Aumento paradoxal em pressão arterial e freqüência cardíaca.

Orientações aos pacientes ⁵

- Informar que pode ser tomado com alimento ou leite e para evitar ingerir com estômago vazio.
- Alertar para não ingerir se fizer uso de hipno-sedativos, antialérgicos, medicamentos para alívio sintomático da gripe ou resfriados.
- Alertar para não fazer uso de bebida alcoólica durante a utilização deste medicamento.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber dificuldade respiratória, batimentos cardíacos irregulares, cólicas estomacais, náusea, vômito, diarreia ou lacrimejamento.

Interações medicamentosas ^{2, 5, 13}

- Uso concomitante com suxametônio (succinilcolina) pode resultar em aumento do bloqueio neuromuscular.
- Atropina corrige os efeitos adversos muscarínicos.
- Aumento de efeito de piridostigmina: betabloqueadores adrenérgicos aumentam a bradicardia e a hipotensão desencadeadas por piridostigmina.
- Diminuição de efeito de piridostigmina: aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, tetraciclina, bacitracina, colistina, polimixina B, quinidina.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 6}

- Armazenar em temperaturas inferiores entre 15 e 30 °C, em recipiente fechado, resistente à luz.
- Proteger de congelamento.

CLORETO DE SUXAMETÔNIO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 1.3

Apresentação

- Solução injetável 50 mg/mL.

Sinonímia

- Succinilcolina.

Indicações ^{1, 5}

- Relaxamento muscular em procedimentos de curta duração (endoscopia e eletroconvulsoterapia).
- Intubação endotraqueal, convencional e de seqüência rápida.

Contra-indicações ^{1, 3, 5}

- História pessoal ou familiar de hipertermia maligna.
- Miopatias associadas à elevação sérica de creatina fosfoquinase.
- Condições associadas à baixa atividade de pseudocolinesterase plasmática.
- Alergia ao fármaco.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Lesões penetrantes de globo ocular.

Precauções ^{1, 3, 5}

- Suxametônio deve ser administrado após indução anestésica porque a paralisia é geralmente precedida de fasciculações musculares dolorosas.
- Taquicardia ocorre com dose única; com doses repetidas, pode ocorrer bradicardia em adultos e na primeira dose em crianças. Pré-medicação com atropina reduz bradicardia e também salivacão excessiva associada ao suxametônio.
- Portadores de miastenia grave são resistentes ao suxametônio, mas podem desenvolver bloqueio dual que resulta em atraso na recuperação. Pode ocorrer paralisia prolongada.

- Cautela em pacientes com doenças cardíaca, respiratória ou neuromuscular, miopatias, arritmias cardíacas, hiperpotassemia, sepse, paraplegia, lesão da medula ou trauma grave.
- Doença hepática grave (ver apêndice C) ou cirrose.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 5}

Adultos

Relaxamento muscular em procedimentos cirúrgicos de curta duração

- De 2,5 a 4 mg/kg, por via intramuscular profunda, preferencialmente no músculo deltóide, ou: 1,5 mg/kg, por via intravenosa.
- Dose máxima total: 150 mg. Usar solução injetável sem diluição.

Intubação endotraqueal

- Dar 1 mg/kg, por via intravenosa, ou 2-4 mg/kg, por via intramuscular, se veia adequada estiver inacessível.
- Dose máxima total: 150 mg.
- Por infusão intravenosa contínua: 10-100 microgramas/kg/minuto, da solução injetável diluída em soro fisiológico ou solução glicosada 5% (concentração de 1 a 2 mg/mL).

Crianças

Relaxamento muscular em procedimentos cirúrgicos de curta duração

- De 1 a 2 mg/kg, por via intravenosa, inicialmente; na manutenção, 0,3-0,6 mg/kg, a cada 5 a 10 minutos, se necessário.

Intubação endotraqueal

- Neonatos, lactentes e crianças pequenas: 2 mg/kg, por via intravenosa ou 4-5 mg/kg, por via intramuscular.
- Crianças mais velhas e adolescentes: 1 mg/kg, por via intravenosa, ou 2-4 mg/kg, por via intramuscular, se veia adequada estiver inacessível.
- Dose máxima total: 150 mg.
- Por infusão intravenosa contínua: 10-100 microgramas/kg/minuto, da solução injetável diluída em soro fisiológico ou solução glicosada 5% (concentração de 1-2 mg/mL).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Início de efeito: 2 a 3 minutos (intramuscular), 30 a 60 segundos (intravenosa).
- Duração de efeito: 15 a 20 minutos (intramuscular), 4 a 6 minutos (dose única intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: menos de 1 minuto.
- Metabolismo: rápido, por pseudocolinesterase plasmática.
- Excreção: renal (10%).

Efeitos adversos ^{1, 3, 5}

- Aumento da pressão intra-ocular, apnéia, broncoespasmo, parada cardíaca, bradiarritmia e hipotensão, hipercalemia, hipertermia maligna, salivação, depressão respiratória, rabdomiólise com mioglobulinemia em crianças.
- Reações anafiláticas.
- *Rash* cutâneo, dor muscular pós-operatória, mioglobinúria.
- Aumento de pressão gástrica, particularmente em pacientes que deambulam logo após cirurgia e mais comum em mulheres.

Interações medicamentosas ^{1, 3, 5}

- Aumento de efeito de suxametônio: lidocaína, pancurônio, quinidina, erva-de-são-joão, aminoglicosídeos, procainamida, donepezila, anticolinesterásicos, metoclopramida, lítio, vancomicina, sais de magnésio, contraceptivos orais.
- A associação com tiopental pode causar coagulação intravascular disseminada.

Aspectos farmacêuticos ¹

- Solução injetável requer armazenamento sob refrigeração (2-8 °C).
- Sob refrigeração, a solução diluída é estável por 24 horas.
- Incompatibilidade com: tiopental, pentobarbital, bicarbonato de sódio.

METILSULFATO DE NEOSTIGMINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 1.3

Apresentação

- Solução injetável 0,5 mg/mL.

Indicações ^{1, 5}

- Reversão do bloqueio neuromuscular de relaxantes musculares não-despolarizantes administrados durante cirurgia.
- Miastenia grave.
- Retenção urinária pós-operatória.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Cirurgia intestinal ou vesical recente.
- Obstrução intestinal ou urinária.
- Uso após suxametônio.
- Pneumonia.
- Peritonite.
- Hipersensibilidade à neostigmina.

Precauções ^{1, 2}

- Para reduzir efeitos muscarínicos, empregar sulfato de atropina por via intravenosa, na dose de 0,6 a 1,2 mg (adultos) ou 25 microgramas/kg (crianças), antes ou com neostigmina.
- Cautela em pacientes com asma brônquica, infecções do trato urinário, arritmias cardíacas, hipotensão, úlcera péptica, epilepsia, parkinsonismo, hipertireoidismo.
- Evitar uso junto à administração de halotano.
- Manter ventilação adequada.
- Nefropatas (ver apêndice D).
- Em miastenia grave, doses altas podem prejudicar a transmissão neuromuscular e precipitar crise colinérgica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 5}

Adultos

Reversão do bloqueio neuromuscular não-despolarizante

- Dar 2,5 mg, por injeção intravenosa, durante 1 minuto, seguidos, se necessário, por suplementações de 500 microgramas até a dose total máxima de 5 mg.

Miastenia grave

Diagnóstico

- Dar 0,02 mg/kg, em dose única, por via intramuscular.

Tratamento

- De 0,5 a 2,5 mg/dose, por vias intravenosa, subcutânea ou intramuscular, a cada 1-3 horas. Dose máxima: 10 mg/dia.

Retenção urinária pós-operatória

- Dar 500 microgramas, por vias subcutânea ou intramuscular.
- Depois do esvaziamento vesical, continuar com 500 microgramas a cada 3 horas, empregando pelo menos 5 doses.
- A dose máxima tolerada é de 180 mg por dia.

Crianças*Reversão do bloqueio neuromuscular não-despolarizante*

- Dar 40 microgramas/kg, por injeção intravenosa, durante 1 minuto.

*Miastenia grave***Diagnóstico**

- Dar 0,04 mg/kg, em dose única, por via intramuscular.

Tratamento

- De 0,01 a 0,05 mg/kg, por vias intravenosa, subcutânea ou intramuscular, a cada 2-4 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 4-6}

- Resposta inicial: 1 minuto (intravenosa) e 20 a 30 minutos (intramuscular).
- Pico de resposta: 20 minutos.
- Duração de dose única: 1 a 2 horas (intravenosa) e 2,5 a 4 horas (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 30 a 120 minutos.
- Metabolismo: hidrólise por colinesterases e também no fígado.
- Excreção: renal (50% na forma não-modificada).

Efeitos adversos ^{1, 2}

- Hipersalivação, aumento das secreções gástricas, náusea e vômito, cólicas abdominais, diarreia, aumento de motilidades intestinal.
- Reações alérgicas, hipotensão, sudorese.
- Aumento das secreções brônquicas.
- Bradicardia.
- Aumento da motilidade uterina.
- Convulsões, perda de consciência, cefaléia, urgência urinária, fraqueza muscular, fasciculações, câibras e espasmos musculares.
- Lacrimejamento.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5}

- Aumento de efeito de suxametônio (succinilcolina).
- Redução de efeito de neostigmina: cloroquina, aminoglicosídeos, atropina, biperideno, clindamicina, lítio, polimixinas, procainamida, propranolol, quinidina.
- Antagoniza efeito relaxante de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- As ampolas devem ser protegidas da luz e mantidas à temperatura controlada, até 25 °C.



2 ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS
E MEDICAMENTOS PARA O
ALÍVIO DE ENXAQUECA

2	ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS E MEDICAMENTOS PARA ALÍVIO DE ENXAQUECA	97
2.1	Analgésicos e antipiréticos	97
	ácido acetilsalicílico	100
	dipirona sódica	103
	ibuprofeno	104
	paracetamol	106
2.2	Analgésicos opióides e antagonista	107
	citrato de fentanila	109
	cloridrato de naloxona	109
	fosfato de codeína	111
	sulfato de morfina	112
2.3	Medicamentos para alívio da enxaqueca	112
	ácido acetilsalicílico	114
	paracetamol	114
	cloridrato de amitriptilina	114
	cloridrato de propranolol	116

2 ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS E MEDICAMENTOS PARA ALÍVIO DE ENXAQUECA

Lenita Wannmacher

2.1 Analgésicos e antipiréticos

Analgésicos não-opioides – ácido acetilsalicílico, dipirona, ibuprofeno e paracetamol – modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento da dor. São indicados por tempo curto, particularmente para dores tegumentares leves e moderadas. Exibem propriedades analgésica, antitérmica, antiinflamatória e antitrombótica. Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno têm efeito antiinflamatório por inibição, respectivamente irreversível e reversível, das ciclooxigenases, enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas, evitando assim a sensibilização (hiperalgesia primária) dos receptores de dor periféricos e produzindo antialgesia. Essa ação pode justificar a melhor resposta clínica obtida com tratamento precoce. O tratamento da dor instalada (analgesia) é mais difícil, pois já foram desencadeados mecanismos envolvidos na sensibilidade dolorosa, intensificando a dor. Sendo assim, devem ser estabelecidos esquemas de doses fixas em vez do regime “se necessário”. Paracetamol e dipirona mostram efeitos analgésicos e antipiréticos, mas são fracos antiinflamatórios nas doses terapêuticas. A comparação de analgésicos não-opioides no controle de dor aguda, de moderada a intensa, mostrou eficácia semelhante com relação aos antiinflamatórios não-esteróides, quando o desfecho foi alívio de dor em 50% por 4-6 horas. Em dose única oral, antiinflamatórios não-esteróides obtiveram valores de NNT (número de pacientes que se necessita tratar para obter um benefício) entre 2 e 3, equivalentes àquele de 10 mg de morfina intramuscular (NNT = 2,9). Já ácido acetilsalicílico (NNT = 4 a 5) e paracetamol (NNT = 3 a 4) foram significativamente menos eficazes que 10 mg de morfina intramuscular⁴⁴.

A seleção desses medicamentos leva em conta, fundamentalmente, a segurança comparativa entre eles, a qual se torna elemento decisivo para recomendar um em detrimento de outros. Como nenhum fármaco é inócuo, é considerado risco aceitável aquele que é previsível e, por isso, pode ser evitado ou admite medidas de controle. A análise comparativa da segurança dos analgésicos ainda assume maior importância quando as condições mórbidas às quais se destinam são de pequena complexidade e baixa morbidade, como é o caso de dor dental, dismenorréia, dor musculoesquelética e enxaqueca, dentre outras⁴⁵. A associação de dois analgésicos não-opioides não está indicada, pois há evidências de que competem entre si pela ligação a proteínas plasmáticas, aumentando a velocidade de depuração daquele que permanece na forma não-conjugada. Além disso, não há efeito analgésico adicional, e observa-se aumento da incidência de efeitos adversos gastrointestinais e renais. Não há evidência de maior benefício com a associação de paracetamol e ácido acetilsalicílico. Pelo contexto de segurança, paracetamol é o agente preferido como analgésico e antitérmico. Ácido acetilsalicílico, pelo risco de gastropatia analgésica e de reações idiossincrásicas, é reservado para tratamento de dores concomitantes a processos inflamatórios em adultos. Dipirona, com o pior perfil de risco dentre eles, deve ser selecionada apenas em forma injetável, para tratamento de dor e hipertermia em pacientes que não têm disponibilidade de via oral. Ibuprofeno, com o menor potencial de risco dentre os antiinflamatórios não-esteróides, é recomendado para dores em que a forte inibição de prostaglandinas seja desejável (por exemplo, a da dismenorréia) e em hipertermia de crianças, pois sua forma líquida é mais palatável do que a de paracetamol.

No controle da febre, todos esses fármacos têm igual eficácia clínica. Evidências contemporâneas apontam que hipertermia pode ser manifestação de

defesa orgânica, não devendo ser prontamente atacada na ausência de comprometimento do estado geral do paciente. Também não se previne recorrência de convulsões em pacientes suscetíveis com antipiréticos, até porque aquelas podem reaparecer com temperaturas mais baixas, em episódios febris de menor duração. A propalada supremacia da dipirona pode dever-se ao uso de subdoses de outros antitérmicos ou ao não aguardo do período de latência ou, ainda, à administração tardia da dipirona, quando o episódio febril está próximo a seu término. Paracetamol é considerado o agente de escolha como antipirético, sendo seguro em doses terapêuticas⁴⁶. O medicamento pode ser coadjuvado durante seu período de latência por métodos físicos (banho, esponjas tépidas ou com álcool), resultando em maior proporção de crianças sem febre em uma hora. Métodos físicos associaram-se a efeitos adversos leves (arrepios e tremores)⁴⁷. Não há vantagem em combinar dois antipiréticos para controle da hipertermia. Também não se recomenda a alternância de paracetamol e ibuprofeno em pacientes febris, pois não há evidência de qualquer benefício com essa estratégia,⁴⁸ embora seja prática freqüente⁴⁹. A prescrição de um único antipirético parece ser a prática mais racional no momento.

Ácido acetilsalicílico, com eficácia analgésica, antiinflamatória e antiplaquetária (ver item 13.3, página 604), está indicado em cefaléia, dor musculoesquelética transitória, dismenorréia e hipertermia em adultos. A indução de irritação gastrointestinal é muitas vezes limitante do uso. Em crianças praticamente não é prescrito, exceto em pacientes com síndrome de Kawasaki, pelo risco de aparecimento de síndrome de Reye e acidose metabólica. As reações idiossincrásicas são relacionadas à sensibilidade individual e prevalentemente descritas em pacientes de meia-idade com urticária crônica, asma, rinite e pólipos nasais, mas são raras em crianças. Pacientes que as apresentam mostram hipersensibilidade cruzada com outros AINE. Além disso, interage com outros medicamentos, podendo acarretar efeitos adversos (p.ex.: varfarina). Apresenta efeito máximo (teto), de modo que incrementos das doses não determinam analgesia adicional, concorrendo apenas para aumentar a toxicidade. Doses únicas de ácido acetilsalicílico superiores a 1.300 mg não têm maior eficácia analgésica, porém concorrem para os efeitos adversos. Doses analgésicas de ácido acetilsalicílico são menores do que as antiinflamatórias.

Paracetamol, com similar eficácia analgésica e antitérmica à do ácido acetilsalicílico, tem sido preferencialmente usado na prática clínica devido à menor indução de irritação digestiva, principalmente em pacientes com condições que contra-indicam o primeiro: doença ulcerosa péptica, gastrite, refluxo gastroesofágico, asma brônquica, história de hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico e crianças com menos de 12 anos em que há maior risco de intoxicação e de aparecimento de Síndrome de Reye na vigência de varicela ou *influenza*.⁵⁰ Também se prefere usar paracetamol em idosos,² mais suscetíveis à gastropatia analgésica determinada por ácido acetilsalicílico. Correntemente, paracetamol é o medicamento de primeira escolha no controle de dor leve por ter perfil de efeitos adversos mais favorável em doses terapêuticas. Com uso de doses apropriadas, raramente causa efeitos adversos⁵¹. Apesar de ser freqüentemente associado a hepatotoxicidade, essa ocorre após ingestão de dose única que excede 10 a 15 gramas⁵². A hepatotoxicidade apresenta considerável variação individual. A suscetibilidade a esse efeito fica aumentada pelo consumo de álcool, mas é rara nas doses terapêuticas. Estudos de nível I controlados por placebo mostraram que a ingestão repetida de dose terapêutica de paracetamol durante 48 horas por pacientes com alcoolismo grave não produziu aumento em aminotransferases hepáticas, nem manifestações clínicas adversas. Estudos de nível II revelaram que aquela dose pode ser administrada a pacientes com diferentes doenças hepáticas (cirrose alcoólica, biliar primária, pós-necrótica, hepatite viral aguda,

crônica ativa ou de outra causa) por períodos de até 14 dias, sem efeitos adversos. É em estudos de nível III, freqüentemente incompletos e contraditórios, que aparece o dano causado por paracetamol. Análise mais acurada, entretanto, mostra, por exemplo, que as doses empregadas, ditas terapêuticas, eram, na realidade, tóxicas. Finalmente, em vários estudos, dose única de 1-2 g de paracetamol, administrada a pacientes alcoólicos para estudar metabolismo, não causou dano hepático⁵³. Paracetamol pode ser usado em crianças, gestantes e idosos. Em puérperas, é o mais indicado por não acarretar efeitos indesejáveis no lactente⁵⁴. Paracetamol muitas vezes é considerado antitérmico menos eficaz por leigos e profissionais. Essa pseudo-ineficácia pode ser explicada pelo emprego das menores doses terapêuticas em crianças. Diante de não resposta com a dose inicial, uma maior deve ser empregada, pois é comprovadamente eficaz e segura. Tréluyer e colaboradores⁵⁵ propõem dose de ataque de 30 mg/kg, seguida de doses de manutenção de 15 mg/kg. A primeira foi mais eficaz, mas não diferiu da menor dose em relação ao aparecimento de efeitos tóxicos agudos.

Ibuprofeno está indicado em dores de origem inflamatória, de intensidade moderada⁵⁶. Foi selecionado dentre diferentes AINE por ter menor perfil de efeitos indesejáveis. Metanálise⁵⁷ de onze estudos de casos e controles e de um estudo de coorte mostrou que ibuprofeno (1.200 mg/dia) foi significativamente menos tóxico que outros AINE. Ibuprofeno e paracetamol demonstraram a mesma eficácia no tratamento agudo (três dias) de dor dental⁵⁸. Ibuprofeno foi comparado a paracetamol em crianças febris, demonstrando serem equivalentes em início de efeito, magnitude e velocidade de queda da temperatura, duração do efeito antitérmico e tolerabilidade.⁵⁹

Dipirona tem amplo uso como analgésico e antipirético no Brasil, sendo comercializada em preparações em que se encontra isolada ou em múltiplas combinações medicamentosas. A permanência de produtos comerciais com dipirona atende a uma tradição de prescrição e uso baseada não em evidências, mas na crença de eficácia superior à de outros analgésicos e antitérmicos e de efeitos adversos tão raros que não se constituem em problema de saúde pública. Embora raros, sua gravidade e imprevisibilidade justificam restrições. Assim, dipirona só deve ser empregada em pacientes com dor ou febre que necessitem da forma injetável por não terem disponibilidade de via oral. Assim mesmo, há medicamentos injetáveis alternativos, o que explica ter sido ela retirada da prescrição na maioria dos países desenvolvidos⁶⁰. Dipirona apresenta similar eficácia analgésica à de 400 mg de ibuprofeno e de outros fármacos em dor pós-operatória de moderada a intensa⁶¹. Em dor de cólica renal, dose única intramuscular foi menos eficaz que 75 mg de diclofenaco pela mesma via⁶². A combinação de dipirona com antiespasmódicos não melhorou a eficácia⁶². Em ambas as revisões Cochrane não se relatou o aparecimento de agranulocitose. Em ensaio clínico,⁶³ dipirona produziu queda de temperatura equivalente à de ibuprofeno e discretamente maior do que a de paracetamol, com duração de efeito equivalente às de paracetamol e ibuprofeno, quando medidas até três horas. A tolerabilidade dos medicamentos, avaliada por observação médica após seis horas e 14 dias de sua ingestão, não revelou diferença significativa entre os grupos. Outro ensaio clínico randomizado⁶⁴ – realizado em trinta pacientes adultos, criticamente doentes e com temperaturas acima de 38,5 °C – comparou os efeitos antipiréticos da administração intravenosa de dipirona e propacetamol e do resfriamento externo. Todas as intervenções diminuíram a temperatura similarmente em duas e quatro horas, mas dipirona determinou significativa queda na pressão arterial média e no débito urinário em relação às medidas basais, pelo que não deve ser recomendada em pacientes instáveis. Segundo os autores, os efeitos adversos hemodinâmicos da dipirona e sua associação com agranulocitose – rara, mas potencialmente letal – devem desencorajar o uso rotineiro desse medicamento em

pacientes instáveis. Ainda mais que se demonstrou similar eficácia antitérmica nas três alternativas estudadas. Em pequeno estudo piloto⁶⁵, dipirona, diclofenaco e propacetamol, em diferentes esquemas de administração intravenosa, foram testados em pacientes oncológicos com febre (temperatura igual ou acima de 38 °C), todos mostrando significativos benefícios terapêuticos (redução da temperatura e melhora de conforto), sem diferenças significativas entre eles. Os efeitos antitérmicos de dipirona e propacetamol foram dependentes de dose. Assim, dipirona tem inquestionável eficácia que precisa ser balanceada com as reações adversas que acarreta. A principal preocupação é com agranulocitose, rara, mas grave doença, com taxa de fatalidade em torno de 6% a 10%. Sua associação com dipirona apresenta incidência variável em diferentes estudos e em diferentes áreas geográficas. O risco atribuído à dipirona foi avaliado mediante acesso a banco de dados de vigilância de discrasias sangüíneas, incluindo 177 casos e 586 controles pareados. Trinta casos de agranulocitose (16,9%) e nove controles (1,5%) tinham sido expostos à dipirona na semana que precedeu o dia índice. A incidência atribuída foi de 0,56 (0,4-0,8) casos por milhão de habitantes por ano. O risco desapareceu depois de mais de 10 dias da última dose do medicamento e aumentou com a duração de uso. Os casos de agranulocitose foram expostos à dipirona por mais tempo que os controles⁶⁶. Outros efeitos adversos também descritos incluem nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como as síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell. A dipirona pode causar vasculite, que clinicamente se apresenta como síndrome de choque, de início agudo ou demorado e de difícil recuperação. Nessa reação, a reposição de volume e a administração de vasopressores falham na elevação da pressão arterial em razão da destruição das células endoteliais vasculares, decorrente da vasculite por hipersensibilidade induzida por dipirona.⁶⁷ Estudo de casos e controles⁶⁸ conduzido no Brasil encontrou associação entre aumento do risco de tumor de Wilms em crianças cujas mães usaram o fármaco durante a gravidez. Paracetamol e dipirona foram comparados em 108 mulheres, durante o primeiro trimestre de gravidez, não se evidenciando diferença significativa em relação a efeitos teratogênicos maiores⁶⁹.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Aline Lins Camargo

Na Rename 2006: itens 2.1, 2.3, 3.1, 13.3 e 14.3

Apresentação

- Comprimidos 100 mg e 500 mg.

Indicações^{1, 2, 4, 5}

- Dor leve a moderada.
- Enxaqueca e outros tipos de cefaléia.
- Febre.
- Processos inflamatórios.
- Profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas.
 - Prevenção de trombos em cirurgias cardíacas.
 - Prevenção secundária de evento vascular encefálico transitório.
- Prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica.
 - Prevenção primária de cardiopatia isquêmica.
 - Prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio.
 - Tratamento adjuvante em angina estável e instável.
 - Tratamento de infarto agudo do miocárdio em associação com trombolítico.
 - Terapia após angioplastia com e sem implantação de *stent*.

Contra-indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico ou a antiinflamatórios não-esteróides.
- Crianças e adolescentes com menos de 16 anos (risco de síndrome de Reye).
- Tratamento de gota.
- Asma, rinite, pólipos nasais.
- Ulceração péptica prévia ou ativa.
- Hemofilia e outras doenças hemorrágicas.

Precauções ^{1, 2, 4, 5}

- Em pacientes com asma, pólipos nasais e outras doenças alérgicas, hipertensão não-controlada, consumo exagerado de álcool, insuficiência renal (ver apêndice D) ou hepática (ver apêndice C).
- Evitar uso bebida alcoólica acima de 3 doses ao dia.
- Suspender se ocorrerem zumbidos ou perda de acuidade auditiva.
- Idosos são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos dos salicilatos.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco gestacional (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5}

Adultos

Dor leve a moderada, febre e enxaqueca

- 500-1.000 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 4 g.

Doenças inflamatórias

- 1.000-1.500 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima: 4-6 g/dia.

Profilaxia e tratamento de doença tromboembólica

- 100-200 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca

- 150-300 mg/dia, por via oral.

Prevenção secundária de evento vascular encefálico transitório

- 150-300 mg, por via oral, em dose única diária, com início nas primeiras horas após o episódio e mantida por tempo indeterminado.

Prevenção primária de cardiopatia isquêmica

- 50-100 mg, por via oral, por dia.

Prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio

- 75-300 mg por dia, por via oral, por tempo indeterminado.

Terapia adjuvante em angina estável e instável

- Dose inicial de 150 a 300 mg, seguida de dose manutenção entre 75 e 150 mg por dia, por via oral.

Terapia de infarto agudo do miocárdio em associação com trombolítico

- 200 mg, por via oral, em dose única, administrada precocemente após o diagnóstico, preferivelmente dispersada em água e engolida. A dose de manutenção é de 100 mg/dia.

Terapia após angioplastia com inserção de stent coronariano

- 300 mg, por via oral, pelo menos 2 horas antes da inserção, e 150-300 mg/dia depois dela.

Crianças

Artrite juvenil

- até 130 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 4 a 6 doses.

Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca

- Crianças de 1 mês a 12 anos: 3-5 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia; dose máxima 75 mg/dia.

Neonatos

Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca

- 1-5 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia; dose máxima: 75 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Início de efeito: 15 a 30 minutos (analgésico, antipirético e antiinflamatório), 1 a 7,5 minutos (antiplaquetário).
- Pico de efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 4 (500 mg) a 6 horas (2.000 g).
- Meia-vida de eliminação.
 - 15 a 20 minutos (100 mg).
 - 2,5 horas (500 mg); 5 horas (2.000 mg).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Geralmente são leves e infreqüentes em doses baixas.
- Indigestão, náuseas, vômitos, úlceras gastrintestinais e sangramento digestivo, anorexia.
- Sangramentos.
- Zumbido no ouvido (uso crônico).
- Complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intra-uterino prematuro do ducto arterioso quando administrado próximo ao término da gravidez.
- Broncoespasmo, angioedema. reações de hipersensibilidade, síndrome de Reye (crianças).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4, 5}

- Aumento de efeito de ácido acetilsalicílico: outros AINE, corticosteróides, trombolíticos, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da recaptação de serotonina, antiplaquetários, anticoagulantes orais, heparinas, trombolíticos.
- Diminuição de efeito de ácido acetilsalicílico: furosemida.
- Ácido acetilsalicílico associado a metoclopramida é o tratamento de escolha para enxaqueca de intensidade moderada.
- Ácido acetilsalicílico aumenta efeito de ácido valpróico, furosemida, anticoagulantes orais, metotrexato, nitroglicerina, sulfoniluréias.
- Ácido acetilsalicílico pode diminuir a eficácia anti-hipertensiva de inibidores da ECA, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores.
- Vacina contra varicela pode aumentar o risco de desenvolvimento de síndrome de Reye associado a uso de salicilatos.
- Proteção contra os efeitos gastrintestinais do ácido acetilsalicílico: antagonistas H_2 e inibidores da bomba de prótons.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água e não deitar dentro de 15 a 30 minutos após a administração.
- Orientar para ingerir o medicamento com alimentos ou leite para evitar desconforto gastrintestinal.
- Reforçar a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso: cólica estomacal, pirose, hematêmese, sangue nas fezes ou urina, *rash* ou prurido intenso, edema facial ou palpebral, dispnéia, sibilos, tontura ou sonolência, tinido.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Após exposição a água ou umidade, o fármaco sofre hidrólise, resultando em salicilato e acetato, que possuem odor semelhante a vinagre. Não usar se odor forte estiver presente.
- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em embalagens bem fechadas e protegidas de calor excessivo, umidade e luz direta.

DIPIRONA SÓDICA

Aline Lins Camargo

Na Renome 2006: item 2.1

Sinonímia

- Metamizol sódico.

Apresentações

- Solução injetável 500 mg/mL.
- Solução oral 500 mg/mL.

Indicações^{5, 6, 9}

- Tratamento de dor e febre.

Contra-indicações^{5, 70}

- Discrasias sangüíneas.
- Supressão da medula óssea.
- Idiosincrasia à dipirona sódica.
- Crianças com menos de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.

Precauções⁵

- Cautela em pacientes com doença cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, infecção pré-existente, porfiria, insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D).
- Dipirona sódica deve ser administrada pelo período mais curto possível.
- Gravidez (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{5, 9, 70}

Adultos

Dor de leve a moderada e febre

- De 0,5 a 1 g, por via oral, a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 3-4 g.
- De 0,5 a 1 g, por vias subcutânea, intramuscular, ou intravenosa, a cada 6 a 8 horas.

Crianças

Dor de leve a moderada e febre

- Dar 20 mg/kg, por via oral, até 4 vezes ao dia.
- De 5 a 8 kg: 50 mg, por via intramuscular, a cada 6 a 8 horas.
- De 9 a 15 kg: 100 mg, por vias intramuscular ou intravenosa, a cada 6 a 8 horas.
- De 16 a 23 kg: 150 mg.
- De 24 a 30 kg: 200 mg.
- De 31 a 45 kg: 250 mg.

Administração

- Em adultos e crianças, a administração intravenosa deve ser muito lenta para evitar reações hipotensivas.
- a velocidade de infusão não deve exceder a 500 mg de dipirona sódica/minuto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Início do efeito: 30 a 60 minutos.
- Pico do efeito: 4 a 6 horas.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3 horas.
- Metabolismo: intestinal e hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos^{5, 6, 9, 45, 70}

- Hipotensão, *rash* cutâneo, urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell.
- Diaforese.
- Porfiria intermitente aguda.
- Náuseas, vômitos, irritação gástrica, xerostomia.

- Agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia.
- Anafilaxia, broncoespasmo, alveolite, pneumonite, vasculite, hepatite.
- Sonolência, cansaço, dor de cabeça.
- Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial aguda.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento dos efeitos de dipirona: ceterolaco, clopidogrel, heparinas, inibidores da recaptção de serotonina.
- Dipirona pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico.
- Dipirona aumenta concentrações plasmáticas dos aminoglicosídeos.
- Dipirona aumenta a atividade e risco de sangramento de anticoagulantes.
- Dipirona aumenta o risco de toxicidade de ciclosporina.
- Dipirona aumenta o risco de toxicidade dos antidepressivos tricíclicos.
- Dipirona reduz efeito diurético e eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos.
- Dipirona reduz a excreção de lítio e metotrexato, com aumento do risco de toxicidade.
- Dipirona aumenta o risco de hipoglicemia de sulfoniluréias.

Orientações aos pacientes ^{5, 70}

- Orientar para evitar uso prolongado.
- Reforçar a necessidade de reportar a presença dos seguintes sintomas: lesões inflamatórias nas mucosas – como orofaríngea, anorretal ou genital – febre, sangramentos.

Aspectos farmacêuticos ⁷⁰

- Solução injetável deve ser armazenada em sua embalagem original e protegida da luz.
- Pode ser diluída em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer lactato.
- As soluções diluídas de dipirona sódica devem ser administradas imediatamente, visto que sua estabilidade é limitada.
- Devido à possibilidade de incompatibilidade, solução de dipirona sódica não deve ser administrada com outros medicamentos injetáveis.
- A dipirona sódica deve ser utilizada imediatamente após abertura da ampola. Qualquer solução remanescente após o uso deve ser descartada.
- A solução oral deve ser armazenada à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), ao abrigo de luz e umidade.

IBUPROFENO

Aline Lins Camargo

Na Rename 2006: itens 2.1, 3.1 e 3.4

Apresentações

- Comprimidos 200 mg e 600 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Dor leve a moderada de natureza tegumentar.
- Febre.
- Processos inflamatórios (incluindo dismenorréia primária).
- Tratamento de inflamações musculoesqueléticas.
- Gota aguda.

Contra-indicações ^{1, 4, 5}

- Hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico ou qualquer outro antiinflamatório não-esteróide.

- Ulceração péptica e sangramento intestinal ativos.
- Terceiro trimestre da gravidez.

Precauções 1, 2, 4, 5

- Cautela em pacientes com defeitos de coagulação, predisposição a alergias, história de ulceração, perfuração ou sangramento gastrointestinal, tratamento com anti-hipertensivos, anemia pré-existente, asma brônquica, desidratação, insuficiências renal (DCE inferior a 30 mL/minuto) (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Idosos toleram menos os efeitos gastrointestinais associados ao fármaco.
- Segurança e eficácia em bebês com menos de 6 meses de idade não estão estabelecidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração 1, 2, 4, 5

Adultos

Dor leve a moderada, febre, dismenorréia primária, doenças inflamatórias, incluindo musculoesqueléticas

- De 300 a 600 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 2,4 g/dia.

Crianças

Dor leve a moderada, febre, doenças inflamatórias musculoesqueléticas

- De 1 a 3 meses: 5 mg/kg, por via oral, 3 a 4 vezes ao dia.
- De 3 a 6 meses: 50 mg, por via oral, 3 vezes ao dia; em condições graves, até 30 mg/kg/dia, divididos em 3 a 4 doses.
- De 6 meses a 1 ano: 50 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- De 1 a 4 anos: 100 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- De 4 a 7 anos: 150 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- De 7 a 10 anos: 200 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.
- De 10 a 12 anos: 300 mg, por via oral, 3 vezes ao dia.

Limite de dose usual como antipirético em crianças: 40 mg/kg/dia

Artrite idiopática juvenil

- Peso corporal acima de 5 kg: 30-40 mg/kg/dia, divididos em 3 a 4 doses.
- Dose máxima: 60 mg/kg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes 5

- Início de efeito: 15 minutos (dor); 1 semana (artrite).
- Pico de efeito: 1,2 a 2,1 horas.
- Duração de efeito: 4 a 6 horas (dor); 6 horas (febre).
- Meia-vida de eliminação: 1,8 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1,8 a 2 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos 1, 2, 4, 5

- *Rash* (3-9%).
- Retenção de líquido (1-3%).
- Edema (1-3%).
- Dispepsia (1-3%).
- Zumbidos (3-9%).

Interações medicamentosas 1, 2, 5

- Aumento do efeito de ibuprofeno: cetorolaco, clopidogrel, antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, corticosteróides.
- Redução de efeito de ibuprofeno: ácido acetilsalicílico.
- Ibuprofeno pode reduzir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico.
- Ibuprofeno aumenta concentrações plasmáticas dos aminoglicosídeos.
- Ibuprofeno aumenta a atividade e risco de sangramento de anticoagulantes.
- Ibuprofeno aumenta o risco de toxicidade de ciclosporina.
- Ibuprofeno aumenta o risco de toxicidade dos antidepressivos tricíclicos.

- Ibuprofeno reduz efeito diurético e eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos.
- Ibuprofeno reduz a excreção de lítio e metotrexato, com aumento do risco de toxicidade.
- Ibuprofeno aumenta o risco de hipoglicemia de sulfoniluréias.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água e não deitar dentro de 15 a 30 minutos após a administração.
- Orientar para ingerir com alimentos para evitar desconforto gástrico.
- Orientar para não misturar a suspensão oral com antiácidos ou qualquer outro líquido antes do uso.
- Reforçar a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas, pelo risco aumentado de ulcerações.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar a suspensão oral entre 15 e 30 °C; evitar congelamento.
- Solução deve ser bem agitada antes do uso.
- Armazenar o comprimido entre 15 e 30 °C em embalagens protegidas da luz e bem fechadas.

PARACETAMOL

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2006: itens 2.1 e 2.3

Sinonímia

- Acetaminofeno.

Apresentações

- Comprimido 500 mg.
- Solução oral 200 mg/mL.

Indicações ⁵

- Dor leve a moderada.
- Febre.
- Tratamento de enxaqueca.

Contra-indicação ⁵

- Hipersensibilidade ao paracetamol.

Precauções ^{1, 2, 4-6, 12}

- Cautela em pacientes com disfunção hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D) e alcoolistas.
- A hepatotoxicidade ocorre com dose única de 10 a 15 gramas.
- Controlar doses máximas diárias em crianças.
- Crianças menores de 3 meses não devem utilizar paracetamol a não ser sob supervisão médica.
- Paracetamol tem pouca eficácia antiinflamatória em doses terapêuticas.
- Paracetamol tem menor eficácia do que ácido acetilsalicílico em enxaqueca e cefaléia tensional.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1-3, 6, 13}

Adultos

Febre, dor leve a moderada e enxaqueca

- De 500 a 1.000 mg, por via oral, a cada 4 horas; dose máxima diária: 4 g.

Crianças

Febre e dor leve a moderada

- De 15 a 30 mg/kg/dose, por via oral, a cada 3 a 4 horas, por não mais de 5 dias.

- De 1 a 3 meses: 30-60 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- De 3 meses a 1 ano: 60-120 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas (máximo de 4 doses em 24 horas).
- De 1 a 5 anos: 120-250 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas (máximo 4 doses em 24 horas).
- De 6 a 12 anos: 250-500 mg, por via oral, a cada 4-6 horas (máximo de 4 doses em 24 horas).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13}

- Início de efeito: 15 minutos.
- Pico de efeito: 30 a 60 minutos.
- Duração de efeito: 3 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 3 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (1 a 4% não alterada).

Efeitos adversos ^{1, 4-6, 13}

- São raros e geralmente leves.
- *Rash*.
- Desordens sangüíneas.
- Hepatotoxicidade.
- Reações de hipersensibilidade.

Interações medicamentosas ^{4, 5, 13}

- Aumento do efeito de paracetamol: etanol, anticoagulantes orais, carbamazepina, diflunisal, isoniazida, zidovudina, sulfimpirazona.
- Diminuição de efeito de paracetamol: fenitoína.
- Paracetamol pode reduzir a depuração do bussulfano.

Orientações ao paciente ^{4, 5, 13}

- Alertar para não utilizar doses acima de 4 gramas/24 horas.
- Alertar para risco de intoxicação com outros medicamentos, já que muitas associações medicamentosas de venda livre contêm paracetamol.
- Alertar que uso simultâneo de várias preparações pode resultar em superdose do fármaco.
- Orientar para ingerir o medicamento com 250 mL de água.
- Orientar que pode ser ingerido com ou sem alimentos.
- Não ingerir bebida alcoólica enquanto estiver utilizando este medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6, 13}

- Proteger da luz, calor e umidade e manter entre 15 e 30 °C.

2.2 Analgésicos opióides e antagonista

Analgésicos opióides são indicados para alívio de dores moderadas a intensas, particularmente de origem visceral. Em doses terapêuticas são razoavelmente seletivos, não havendo comprometimento de tato, visão, audição ou funcionamento intelectual. Comumente não eliminam a sensação dolorosa e, sim, minimizam o sofrimento que a acompanha, com pacientes sentindo-se mais confortáveis. Frequentemente, estes referem que a dor, embora ainda presente, é mais tolerável. Com o uso de maiores doses, no entanto, os opióides alteram a resposta nociceptiva. Dores dolentes e contínuas são aliviadas mais eficazmente que dores pungentes e intermitentes. Entretanto, em quantidades suficientes, é possível aliviar mesmo dores intensas associadas a cólicas renais ou biliares⁷¹. Tolerância e dependência física são raras com uso em dores agudas, mas podem ocorrer em qualquer indivíduo submetido cronicamente a opióide por prescrição médica. No entanto, o consumo compulsivo que leva a comprometimentos físico e social só é visto ocasionalmente. Muitos pacientes podem ser fisicamente dependentes, sem mostrar compulsão, suportando a retirada do medicamento sem maiores dificuldades. Em pacientes terminais, o potencial de

abuso passa a ter importância secundária. Isso também acontece em situações de dor intensa, como a observada no período pós-operatório, em que a preocupação primordial deve ser alívio imediato e eficiente da dor. Por receio daqueles efeitos e de depressão respiratória, profissionais de saúde, pacientes e suas famílias permanecem temerosos quanto à administração de opióides. Isto faz com que a equipe de saúde se recuse a aumentar doses ou diminuir intervalos entre administrações em pacientes com dor, levando a subtratamento. A ordem de “administrar quando necessário”, contida em muitas prescrições, é interpretada como “administrar o menos possível”. Os riscos são superestimados, e as necessidades dos pacientes, muitas vezes esquecidas. Além de analgesia, agentes opióides têm outras propriedades aproveitadas terapeuticamente (antitussígena, anti-diarréica, sedativa e vasodilatadora) e algumas que levam ao emprego não-médico (euforia, sensação de bem-estar)⁷². Foram selecionados agonistas de receptores opióides, naturais e sintéticos, fortes e fracos, e um antagonista puro. Este não produz analgesia, servindo em geral para reverter efeitos decorrentes de intoxicação aguda por opióides (principalmente depressão respiratória). Sua administração em usuários crônicos pode desencadear síndrome de abstinência, devendo ser empregado com cuidado nessa situação. A comparação entre doses únicas de opióides para alívio de dor aguda em 50% por 4-6 horas, medido por NNT, mostrou que dose de 10 mg de morfina intramuscular (NNT = 2,9) suplantou 100 mg de tramadol oral (NNT = 4,8) e foi discretamente superior à associação de 1.000 mg de paracetamol e 60 mg de codeína (NNT = 2,2). Já codeína isolada, em dose oral de 60 mg, teve NNT = 16,7⁴⁴.

Foram excluídos agonistas parciais e agonistas/antagonistas que têm efeito teto, o que limita a intensidade da analgesia obtida. Esses compostos podem produzir efeitos psicomiméticos não mediados por receptores opióides clássicos e também precipitar abstinência em pacientes dependentes a opióides. Por essas razões, uso clínico de agentes de ação mista é limitado⁷¹. Também se excluiu petidina, cuja analgesia é comparável à de morfina em doses equi-potentes (100 mg se equivalem a 10 mg, respectivamente), porque sua meia-vida é mais curta (2-4 horas) e produz mais sedação, euforia, náuseas, vômitos e depressão respiratória que morfina. Tem ação antimuscarínica adicional, causando xerostomia e visão turva. Com administrações prolongadas, uso de altas doses ou presença de insuficiência renal, há acúmulo do metabólito norpetidina que causa excitabilidade de sistema nervoso central, caracterizada por tremores, abalos musculares e convulsões⁷². Tramadol também não foi incluído porque mostrou menor eficácia que morfina (NNT entre 5 e 8, na dependência da dose)⁴⁴ em dor aguda, além de ter perfil de efeitos adversos similar ao de opióides (tolerância, dependência e reações anafilatóides), ao qual se acrescentam excitação e convulsões. Além disso, apresenta variação farmacogenética em sua metabolização que determina variabilidade em eficácia e, mais importantemente, em efeitos adversos⁷³. Apesar de sua formulação de liberação prolongada demonstrar eficácia analgésica significativa em pacientes com osteoartrose, com conseqüente melhora do sono, medidas por escalas após 12 semanas de uso, o custo de tal preparação precisa ser cotejado com alternativas mais comuns⁷⁴.

Fentanila é analgésico opióide com uso reservado como coadjuvante de anestesia geral ou em unidades de cuidados intensivos (ver item 1.1.3, página 56)

Morfina é agonista opióide de origem natural, considerado agente de escolha no manejo de dor aguda intensa e no controle da dor associada ao câncer. É também padrão-ouro com o qual outros analgésicos opióides são testados. Tem início e duração de efeito prolongados. No controle de dores crônicas, tolerância e dependência física são fatores limitantes do uso prolongado. Oximorfona, hidromorfona e levorfanol têm perfis farmacológicos paralelos ao de morfina, não acrescentando vantagens terapêuticas em relação a ela.

Codeína tem eficácia em dores leves a moderadas. Em dose única de 65 mg, o efeito analgésico é equivalente ao de ácido acetilsalicílico ou paracetamol (600-1.000 mg), usados isoladamente no tratamento de dores de leve a moderada intensidade. Com a repetição das doses, o alívio produzido por codeína pode superar o advindo do uso dos dois analgésicos comuns, provavelmente devido à diminuição de reatividade emocional à dor. No entanto, a margem de segurança é menor. Em dores leves, opióides fracos podem ser usados como alternativa analgésica para pacientes com intolerância a ácido acetilsalicílico, já que outros agentes não-opioides similares, como AINE, podem apresentar reação cruzada. Para tratamento de dores moderadas (dental, esquelética, por lesão de tecidos moles etc.) ou não-responsivas a agentes não-opioides isolados, indica-se uso oral de associação de codeína a analgésico não-opióide (paracetamol). Esta é interação medicamentosa racional, já que combina agentes com mecanismos e sítios de ação diferentes, induzindo analgesia maior do que a possível com cada fármaco isoladamente. Além disso, emprego de menores doses de cada um deles na associação reduz risco de toxicidade. Não há acentuação de reações adversas específicas, por se tratarem de agentes de classes farmacológicas distintas, com diferente perfil de efeitos adversos. É possível associar os dois fármacos sem usar combinações de doses fixas, já que elas limitam a flexibilidade dos esquemas de administração. Revisão sistemática⁷⁵ mostrou analgesia maior com a associação (NNT = 3,1) do que com dose única de 1.000 mg de paracetamol (NNT = 4,6) em comparação a placebo. Risco estimado de efeitos adversos com a associação *versus* placebo mostrou diferença significativa para sonolência, com NND (número de pacientes que serão tratados para que um apresente determinado dano ou reação adversa) de 11, e tontura, com NND de 27. Não houve diferença significativa para náusea e vômito.

Naloxona é antagonista puro de opióides, servindo como antídoto para a depressão respiratória que pode acontecer na intoxicação aguda de analgésicos opióides. Não produz analgesia. Sua administração em usuários crônicos pode desencadear síndrome de abstinência, devendo ser empregado com cuidado nessa situação.

CITRATO DE FENTANILA

(ver página 58)

CLORIDRATO DE NALOXONA

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2006: itens 2.2 e 8.2

Apresentação

- Solução injetável 0,4 mg/mL.

Indicação^{1,9}

- Antagonista opióide utilizado em superdose de analgésicos opióides.

Contra-indicação^{4,5,9}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou qualquer componente da formulação.

Precauções^{1,5,9,11,13}

- Usar com cautela em pacientes com doença cardiovascular.
- Doses excessivas devem ser evitadas após uso de opióides em cirurgia, pois pode causar aumento na pressão sanguínea e reversão da anestesia.
- Pode precipitar sintomas de retirada em pacientes adictos a opióides, incluindo dor, hipertensão, suor, agitação, irritabilidade, choro estridente.

- Início de ação pode ser tardio em pacientes hipotensos ou que apresentem disfunção na circulação periférica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 3, 5, 9, 13}

Adultos

Contração à depressão respiratória induzida por opióides

- De 100 a 200 microgramas, por via intravenosa, repetidos a cada 2 a 3 minutos até obter a resposta necessária.

Crianças

Contração à depressão respiratória induzida por opióides

- Inicialmente 10 microgramas/kg, por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea; se não houver resposta utilizar 100 microgramas/kg.

Neonatos

Contração à depressão respiratória induzida por opióides no pós-parto

- Dar 10 microgramas/kg, por via intramuscular, imediatamente após o parto. Repetir a intervalos de 2 a 3 minutos até obter a resposta desejada. Alternativamente: 200 microgramas, por via intramuscular, como dose única, imediatamente após o parto.

Observações

- Usar incrementos de 0,1 a 0,2 mg em pacientes dependentes de opióides ou em pós-operatório para evitar grandes alterações cardiovasculares.

Administração

- Administração por infusão intravenosa contínua utilizando bomba de infusão, em adultos e crianças.
- De 5 a 20 microgramas/kg/hora ou 4 a 10 mg diluídos em glicose 5% ou soro fisiológico, em velocidade ajustada conforme a resposta.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 4, 5, 9, 11, 13}

- Início de efeito: menos de 2 minutos (intravenosa), 2 a 5 minutos (intramuscular e subcutânea).
- Duração de efeito: 20 a 60 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: 1,2 a 3,5 horas (neonatos), 1 a 1,5 horas (adultos).
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1-5, 9, 12}

- Hepatotoxicidade.
- Hiper ou hipotensão, taquicardia, arritmia ventricular, parada cardíaca, fibrilação atrial.
- Edema pulmonar.
- Ansiedade, inquietude, convulsão, comportamento violento.
- Náusea, vômito.
- Síndrome de abstinência de adictos.

Interações medicamentosas ^{5, 9}

- Clonidina pode resultar em hipertensão.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 9}

- Armazenar a 25 °C, proteger da luz.
- Estável por 24 horas em soro fisiológico ou glicose 5% em concentrações de 4 microgramas/mL.
- Não misturar com soluções alcalinas.
- Soluções devem ser utilizadas em 24 horas. Após este período, porções não utilizadas devem ser descartadas.

FOSFATO DE CODEÍNA

Aline Lins Camargo

Na Rename 2006: item 2.2

Apresentação

- Comprimidos 30 mg.

Indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Dor leve a moderada, aguda ou crônica.

Contra-indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Depressão respiratória aguda.
- Alcoolismo.
- Íleo paralítico.
- Hipersensibilidade à codeína.

Precauções ^{1, 2, 4, 5}

- Cautela em condições abdominais agudas, doença de Addison, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, febre, hipotireoidismo, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral, cirurgia recente no trato gastrointestinal ou urinário, dependência a opióides, pressão intracraniana aumentada, insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D) graves.
- A dose pode necessitar de ajuste individual, pois a resposta clínica é amplamente variável.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4-6}

Adultos

Dor leve a moderada

- De 30 a 60 mg, por via oral, a cada 4 horas, quando necessário.
- Dose máxima diária: 240 mg.

Crianças

Dor leve a moderada

- Neonatos: 0,5-1 mg/kg, por via oral, a cada 4 a 6 horas.
- De 1 a 12 anos: 0,5-1 mg/kg, por via oral, a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 240 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Início de efeito: 30 a 60 minutos.
- Pico do efeito: 60 a 120 minutos.
- Duração de efeito: 4 a 8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 2,5 a 4 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: principalmente renal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Constipação, náusea e vômito.
- Sedação, sonolência, dependência física.
- Dificuldade de urinar.
- Boca seca.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4, 5}

- Álcool: possível aumento dos efeitos sedativos, hipotensivos e depressores do sistema respiratório. Uso concomitante deve ser evitado.
- Benzodiazepínicos e barbitúricos: possível depressão respiratória aditiva. Monitorar paciente para depressão respiratória. Redução da dose de um ou ambos fármacos pode ser necessária.
- Naltrexona: pode resultar em sintomas de retirada (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, lacrimejamento, rinorréia, ansiedade, inquietação, elevação da temperatura ou piloereção) e decréscimo da efetividade da codeína, quando

em uso crônico do opióide. Uso concomitante é contra-indicado. Pacientes devem estar sem usar opióides, no mínimo, por 7 a 10 dias antes de iniciar tratamento com naltrexona.

- Agonistas/antagonistas de opióides (por exemplo, naloxona, buprenorfina, nalbufina): pode resultar em sintomas de retirada dos opióides. Antagonistas de opióides devem ser administrados cautelosamente em pessoas com suspeita de dependência física de qualquer agonista de opióide. Se ocorrerem sinais e sintomas de síndrome de retirada, recomenda-se reinstituição da terapia opióide seguida de redução gradual da dose de opióide combinada com suporte sintomático.
- Relaxantes musculares de ação central: possível depressão respiratória aditiva. Monitorar paciente para depressão respiratória. Redução da dose de um ou ambos agentes pode ser necessária.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Reforçar necessidade de aumentar ingestão de líquido, para evitar constipação.
- Evitar uso concomitante de hipnóticos, ansiolíticos, medicamentos para alívio sintomático de gripe e resfriados, antialérgicos, pelo risco de tontura ou sonolência.
- Evitar realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.
- Reforçar para não ingerir bebidas alcoólicas enquanto estiver utilizando este medicamento.
- Alertar para a possibilidade de desenvolvimento de dependência.
- Alertar para evitar o uso em excesso do medicamento, devido a sérios efeitos adversos e potencialidade para levar ao óbito.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar em temperatura entre 15 e 30 °C, em embalagens protegidas da luz e bem fechadas.

SULFATO DE MORFINA

(ver página 67)

2.3 Medicamentos para alívio da enxaqueca

O tratamento agudo de enxaqueca é orientado pela intensidade da crise dolorosa e pela resposta prévia a tratamento, tendo por objetivo a cessação da dor. O tratamento de manutenção, também chamado de profilaxia, é reservado para indivíduos com enxaqueca recorrente crônica (crises em 15 ou mais dias do mês, por mais de três meses, na ausência de abuso de medicamentos), processo por vezes incapacitante, podendo afetar a execução de atividades diárias e a qualidade de vida⁷⁶. No tratamento intercrises, o objetivo é espaçamento dos episódios dolorosos. Quando uma crise intensa se prolonga por mais de 72 horas, com repercussões físicas e emocionais, diz-se que o paciente está em estado enxaquecoso (ou migranoso), o qual é frequentemente causado por abuso de medicamentos, associado à cefaléia de rebote. Vários medicamentos, isoladamente ou em combinação, são usados para controle sintomático das crises: alcalóides do ergot, triptanas, analgésicos não-opioides, AINE, combinação de analgésicos opioides e não-opioides e antieméticos. Embora existam múltiplas associações desses medicamentos em doses fixas, é possível fazer monoterapia ou associar medicamentos de classes farmacológicas diferentes. A *American Academy of Family Physicians* e o *American College of Physicians of American Society of Internal Medicine*⁷⁷ propõem analgésicos não-opioides, AINE e associação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e caféina como terapia de primeira linha. Agentes específicos para enxa-

queca – sumatriptana e congêneres (por vias oral ou subcutânea) – são indicados para pacientes que não respondem a AINE ou têm crises graves. Ainda se recomendam antieméticos para vômitos e náuseas, considerados sintomas incapacitantes na crise de enxaqueca. Em presença de náuseas, metoclopramida (agente antiemético e pró-cinético) pode ser combinada a analgésicos não-opioides para acelerar a absorção destes últimos. Entretanto, não é recomendada rotineiramente em adultos e não deve ser administrada a pacientes mais jovens, pois pode causar distonia. Derivados do ergot não foram selecionados porque revisão sistemática⁷⁸ encontrou limitadas evidências de melhora da dor com administração oral de ergotamina, isoladamente ou em associação a cafeína em comparação a placebo. Ergotamina e seus derivados foram menos eficazes que sumatriptana e naproxeno⁷⁸. Não houve diferença entre uso isolado de ergotamina e em associação a metoclopramida sobre intensidade da cefaléia ou necessidade de medicamento adicional. Paralelamente, a incidência de efeitos adversos foi alta, em comparação com placebo, AINE e sumatriptana. Complexa farmacologia, farmacocinética desfavorável, efeitos vasoconstritores generalizados e sustentados e alta frequência de abuso e cefaléias de rebote constituem as principais desvantagens desses fármacos.⁷⁷ Revisão do *Clinical Evidence*⁷⁸ classificou ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e triptanas como tendo benefício definido em enxaqueca. Consideraram-se diclofenaco, naproxeno, ácido tolfenâmico e ergotamina como tendo benefício provável.

Para profilaxia de enxaqueca, têm sido estudados antidepressivos tricíclicos, bloqueadores beta-adrenérgicos e anticonvulsivantes. Apenas para alguns fármacos há evidências consistentes eficácia na prevenção de enxaqueca. Antidepressivos tricíclicos, em doses inferiores às usadas no tratamento de depressão, têm chance duas vezes maior de melhorar a dor (NNT = 3) em relação a placebo, antagonistas de serotonina e inibidores seletivos da recaptção de serotonina⁷⁹. Inibidores seletivos de recaptção de serotonina mostraram resultados inconsistentes na profilaxia de enxaqueca. Bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol e timolol) têm-se mostrado eficazes em numerosos ensaios clínicos⁸⁰, sendo considerados tratamento de primeira linha, especialmente em pacientes com enxaqueca associada a estresse. Apresentam boa tolerabilidade. O tratamento costuma durar seis meses e o efeito benéfico se prolonga por mais tempo. Anticonvulsivantes apresentam-se moderadamente eficazes, porém seu uso é limitado por reações adversas e interações medicamentosas. O agente mais estudado atualmente é topiramato. Em crianças, a profilaxia de enxaqueca se justifica quando há absentismo escolar. No entanto, há pouca evidência sobre a eficácia dos medicamentos nesse contexto⁸¹.

Ácido acetilsalicílico em associação com metoclopramida mostra-se tão eficaz no alívio da dor quanto sumatriptana e zolmitriptana.

Paracetamol também pode ser utilizado, tendo eficácia bem demonstrada, tanto isoladamente⁸² quanto em associação com ácido acetilsalicílico e cafeína⁸³. Somente em dose de 1.000 mg foi mais eficaz do que placebo no alívio de dor em 50% por duas horas (NNT = 7,8) em casos de enxaqueca leve a moderada. Em dose de 650 mg, mostrou-se ineficaz⁸⁴. Comparativamente aos AINE, mostrou-se menos eficaz no tratamento da crise de enxaqueca⁸⁴.

Amitriptilina é o antidepressivo mais estudado quanto a efeitos preventivos, tendo resposta cerca de 20% mais alta do que placebo. Dentre outros representantes, causa mais sedação. Seus principais efeitos adversos se devem à ação atropínica.

Propranolol é o betabloqueador com eficácia mais bem documentada. Em termos absolutos, a taxa de resposta é 30% maior que a do placebo. Seus efeitos adversos são principalmente cardiovasculares e neuropsicológicos⁸⁵.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

(ver página 100)

PARACETAMOL

(ver página 106)

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: itens 2.3 e 12.2

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicações^{5, 8}

- Depressão maior, particularmente quando sedação é necessária, fase depressiva da doença bipolar.
- Profilaxia de enxaqueca (tratamento intercrises).
- Tratamento de outras dores crônicas, especialmente as neuropáticas.
- Enurese noturna.

Contra-indicações^{5, 8}

- Infarto do miocárdio recente, arritmias cardíacas, doença hepática grave, fase de mania da doença bipolar, porfiria.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos (sensibilidade cruzada).
- Uso de inibidores da monoamina oxidase nos últimos 14 dias.

Precauções^{1, 5, 8}

- Em pacientes com cardiopatia, nefropatia, epilepsia, hipertrofia prostática, hipertireoidismo, glaucoma de ângulo estreito, ideação suicida, transtorno bipolar, esquizofrenia ou distúrbios cognitivos.
- Redução de dosagem em idosos.
- Suspensão gradual de tratamento.
- Alerta para dirigir ou outras tarefas que exijam atenção e coordenação motora.
- Pode aumentar os riscos da terapia com eletrochoque concomitante.
- Cuidado durante a amamentação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 4-6, 8}

Adultos

Depressão

- Dar 25 mg, por via oral, uma vez à noite; a dose pode ser aumentada a cada 2 dias até 75 mg.
- Incrementos semanais subseqüentes de 50 mg até doses terapêuticas médias entre 150 a 300 mg.
- Em geral após 4 a 6 semanas de tratamento, os pacientes se tornam assintomáticos. As doses às quais responderam continuam a ser dadas por 3 a 4 meses, com redução gradual à metade, mantendo-se o tratamento até completar 6 a 12 meses, para evitar recidivas.
- Na retirada gradual, diminui-se a dose em 25 mg a cada 2 ou 3 dias. Se os sintomas reaparecem, retomam-se os níveis iniciais.

Profilaxia de enxaqueca

- De 10 a 25 mg, por via oral, ao deitar; dose usual: 75 mg por dia, durante 6 a 12 meses.

Dor crônica

- Dar 25 mg ao deitar, por via oral; a dose pode ser aumentada até 100 mg por dia.

Idosos

Depressão

- De 10 a 25 mg, por via oral, ao deitar; se bem tolerada, a dose pode ser aumentada em 25 mg a cada semana; dose média: 25 a 150 mg/dia.

Adolescentes

Depressão

- De 25 a 50 mg/dia, por via oral, ao deitar ou fracionados em duas doses; aumento gradual até 100 mg/dia.

Crianças

Depressão

- Dar 1 mg/kg/dia, por via oral, com fracionamento em 3 doses.

Profilaxia de enxaqueca

- Dar 0,25 mg/kg/dia, por via oral, ao deitar; pode-se aumentar gradualmente a dose até 1 mg/kg/dia, durante 6 a 12 meses.

Dor crônica

- Dar 0,1 mg/kg, por via oral, ao deitar; pode-se aumentar a dose até 0,5 a 2 mg/kg/dia.

Enurese noturna

- Crianças a partir de 4 anos: 25 mg, via oral, ao deitar.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴

- Período de latência de 2 a 3 semanas.
- Pico sérico em torno de 4 horas, pelo que deve ser dado ao deitar (efeito sedativo máximo durante o sono).
- Meia-vida: 10 a 26 horas.
- Distribuição: atravessa a placenta e se excreta no leite materno.
- Metabolização exclusivamente hepática, gerando o metabólito ativo nortriptilina.
- Eliminação renal (18% em forma ativa) e fecal (pequena proporção).

Efeitos adversos^{1, 4-6, 8}

- Hipotensão ortostática (que pode levar a quedas em idosos), lipotímia, distúrbios na repolarização ventricular, transtornos de condução cardíaca, taquicardia, alterações eletrocardiográficas.
- Sedação, tontura, insônia, hipomnésia, fadiga, ansiedade, tremores finos de extremidades, disartria, incoordenação motora, desorientação, diminuição do limiar convulsivo, sintomas extrapiramidais.
- Secura na boca, estomatite, gosto amargo, aumento do apetite, anorexia, dispépsia, diminuição da função hepática, diarreia, constipação, náusea, vômito.
- Retenção urinária, especialmente em idosos com hipertrofia prostática.
- Efeitos anticolinérgicos: boca seca, midríase, cicloplegia, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrointestinal, taquicardia.
- Leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, púrpura.
- Urticária, fotossensibilidade.
- Ganho de peso, ginecomastia, galactorréia, aumento testicular e diminuição da libido.
- Na superdosagem aguda ocorrem hipotermia, agitação, confusão, delírio, alucinações, convulsões, hipotensão, taquicardia, coma e eventualmente morte.

Orientações aos pacientes⁸

- Orientar para não fazer uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para não suspender o uso de maneira repentina.
- Alertar para tempo de latência para início da resposta terapêutica.

- Orientar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar para mudança na frequência cardíaca e a levantar-se mais lentamente para evitar hipotensão ortostática.

Interações medicamentosas^{4-6, 8}

- Diminuição de efeito do antidepressivo (indução de enzimas que inativam a amitriptilina): nicotina (tabaco), barbitúricos, hidrato de cloral, fenitoína e carbamazepina.
- Aumento de efeito do antidepressivo (inibição do metabolismo de amitriptilina): antipsicóticos (especialmente fenotiazinas), bloqueadores seletivos da recaptção de serotonina, metilfenidato, cimetidina, contraceptivos orais, dissulfiram e fenfluramina.
- Potencialização dos efeitos de: álcool e outros depressores do sistema nervoso central; fármacos anticolinérgicos (anti-histamínicos H₁, antiparkinsonianos e neurolépticos); inibidores da monoamina oxidase; quinidina, procainamida, amiodarona (aumento de cardiotoxicidade), anfetaminas, claritromicina, cisaprida, droperidol, epinefrina, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, gatifloxacino, haloperidol, halotano e varfarina.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Conservar entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: os efeitos terapêuticos podem demorar até 15 dias para se manifestar. Monitorização contínua de pressão arterial e frequência cardíaca nas semanas iniciais.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

Priscila Gebrim Louly

Na Renome 2006: itens 2.3, 13.2, 13.3, 13.4.2 e 17.2

Apresentações

- Comprimidos de 10 mg e 40 mg.
- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 5, 88}

- Tratamento profilático de enxaqueca.
- Arritmias cardíacas associadas a tirotoxicose, feocromocitoma, anestesia geral, exercício, emoção e uso de cocaína.
- Tratamento de cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade ao propranolol.
- Hipotensão.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Asma ou história de doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Acidose metabólica.

Precauções^{1, 2, 5, 7, 86, 87}

- Usar com cuidado em pacientes em uso de anestésicos que diminuam a função do miocárdio.

- Não suspender o fármaco abruptamente, mas sim no decurso de 1 a 2 semanas. A suspensão súbita pode gerar efeito rebote, com piora de angina de peito, arritmias cardíacas e surgimento de infarto do miocárdio.
- Deve ser utilizado com cautela em pacientes com história de doença broncoespástica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cerebrovascular, doença vascular periférica, miastenia grave, hipertireoidismo/tirotoxicose, diabetes melito (pode mascarar sintomas de hipoglicemia).
- Usar com cuidado em pacientes com doença hepática (ver apêndice C) e insuficiência renal (não é necessário ajuste de dose).
- Quando usado agudamente, deve haver monitoramento eletrocardiográfico e da pressão arterial.
- A medida da frequência cardíaca severa como indicador de adesão a tratamento.
- O risco de efeitos adversos é aumentado em pacientes idosos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Lactação.

Esquemas de administração ^{2, 5}

- A administração por via intramuscular não é recomendada.
- Em geral, as doses antiarrítmicas são menores que as antianginosas e anti-hipertensivas.
- A velocidade de administração por injeção intravenosa não deve exceder 1 mg/minuto. Se necessário, a segunda dose deve ser dada após 2 minutos da primeira; dose adicional não deve dada em menos de 4 horas.

Adultos

Profilaxia de enxaqueca

- Dar 40 mg, a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 80 a 160 mg/dia.

Arritmias cardíacas

- De 10 a 40 mg, a cada 8 ou 12 horas.

Arritmias cardíacas e tratamento de crise tireotóxica

- Dar 1 mg, por via intravenosa, durante 1 minuto; se necessário, repetir a intervalos de 2 minutos; máximo de 10 mg (5 mg em anestesia).

Cardiopatía isquêmica

- De 80 a 320 mg, a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 320 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica

- De 40 a 80 mg, a cada 12 horas, aumentando semanalmente, se necessário. Dose de manutenção: 160 a 320 mg/dia.

Crianças e adolescentes

Profilaxia de enxaqueca

- Abaixo de 35 kg: 10 a 20 mg, a cada 8 horas.
- Acima de 35 kg: 20 a 40 mg, 3 vezes ao dia. Dose de manutenção: 80 a 160 mg/dia.

Arritmias cardíacas

- 0,01 a 0,1 mg/kg/dose, injeção intravenosa, administrado lentamente por mais de 10 minutos.
- Máximo de 1 mg para lactentes; 3 mg para crianças.

Hipertensão arterial e arritmias cardíacas

- Neonatos: inicialmente 0,25 a 0,50 mg/kg, a cada 8 horas, aumentando se necessário até no máximo 2 mg/kg, 3 vezes ao dia.
- Crianças de 1 mês a 12 anos: inicialmente 0,5 a 1 mg/kg/dia, fracionados a cada 6 a 12 horas, aumentando semanalmente até o máximo de 16 mg/kg/dia. Dose máxima diária: 160 mg.
- De 12 a 18 anos: 10 a 80 mg, a cada 12 horas, aumentando semanalmente se necessário. Dose de manutenção: 160 a 320 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade do propranolol.
- Pico de concentração (oral): 1 a 1,5 hora.
- Início da ação: 1 a 2 horas (oral) e 2 a 10 minutos (intravenoso).
- Início da resposta anti-hipertensiva: 2 a 3 semanas.
- Duração da ação: 6 horas (oral) e 10 a 15 minutos (intravenoso).
- Meia-vida: 4 a 6 horas, podendo ir de 1,1 a 9,9 horas no uso crônico. Aumento da meia-vida em recém-nascidos e lactentes.
- Metabolismo: principalmente hepático (50 a 70%); extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: renal; menos de 1% é excretado em forma inalterada na urina.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 7}

- Insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, bradicardia.
- Broncoespasmo, com piora de asma e DPOC.
- Claudicação intermitente, fenômeno de Raynaud.
- Depressão mental, insônia, pesadelos, fadiga (26%).
- Disfunção sexual.
- Aumento do risco de hipoglicemia em diabéticos insulino-dependentes.

Interações medicamentosas ^{2, 5}

- O efeito antiarrítmico do propranolol é aumentado por digitálicos e quinidina.
- Efeito anti-hipertensivo aumentado com: bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos tiazídicos e haloperidol.
- Aumento de efeito/toxicidade de propranolol: amiodarona, fluoroquinolonas, hidralazina, propafenona, fentanila, fenotiazinas, contraceptivos orais e cimetidina.
- Diminuição de efeito de propranolol: antiácidos, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, antiinflamatórios não-esteróides, agonistas beta-2 adrenérgicos.
- Agentes hipoglicemiantes: mascaramento dos sinais de hipoglicemia.
- Diminuição do metabolismo de lidocaína.
- Aumento de efeito da varfarina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para não suspender o uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 5, 6}

- O comprimido deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 20 a 25 °C.
- A solução injetável pode ser diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose a 5%, mas é incompatível com bicarbonato.
- A solução injetável deve ser protegida da luz e é estável em pH 3. Ocorre rápida decomposição em pH alcalino.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações medicamentosas.



3 ANTIINFLAMATÓRIOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

3	ANTIINFLAMATÓRIOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA	121
3.1	Antiinflamatórios não-esteróides	121
	ácido acetilsalicílico	123
	ibuprofeno	123
3.2	Antiinflamatórios esteróides	123
	dexametasona	126
	fosfato dissódico de dexametasona	127
	fosfato sódico de prednisolona	129
	succinato sódico de metilprednisolona	131
	prednisona	133
	succinato sódico de hidrocortisona	135
3.3	Medicamentos modificadores de doença em distúrbios reumatóides e adjuvante	137
	azatioprina	138
	folinato de cálcio	139
	metotrexato de sódio	141
	sulfasalazina	146
	sulfato de hidroxicloquina	148
3.4	Medicamentos utilizados no tratamento da gota ..	149
	alopurinol	150
	ibuprofeno	152

3 ANTIINFLAMATÓRIOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

Lenita Wannmacher

3.1 Antiinflamatórios não-esteróides

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) possuem propriedades analgésica, antitérmica, antiinflamatória e antitrombótica. Sua ação antiinflamatória decorre da inibição de síntese de prostaglandinas, efetuada mediante inativação das cicloxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2). São medicamentos para tratamentos sintomáticos, não interferindo com a história natural das doenças inflamatórias. Só estão indicados em processos inflamatórios clinicamente relevantes (artrite reumatóide, artrite juvenil, espondilite anquilosante e outras), em que dor, edema e disfunção decorrentes trazem desconforto ao paciente. Também se indicam, assim como analgésicos não-opioides, em doença degenerativa articular ou osteoartrose. Seu uso é muito difundido em todo o mundo, estando marcado por dois desvirtuamentos principais. O primeiro consiste no uso em situações em que há dor predominante, sem sinais clínicos de inflamação, na crença de que o efeito analgésico dos AINE seja superior ao de simples analgésicos. No entanto, em doses únicas, AINE têm a mesma eficácia analgésica que paracetamol. Este é menos eficaz do que AINE em reduzir a dor da osteoartrose avançada, mas tem similar eficácia em dor musculoesquelética. O segundo erro é o emprego em situações em que a reação inflamatória não deve ser inibida – pois se constitui em proteção orgânica – como traumas pós-cirúrgicos e infecções. Não parece racional antagonizar a inflamação, componente indispensável à reparação tecidual no primeiro caso e à defesa do organismo, no segundo.

Todos os AINE têm eficácia antiinflamatória similar. Nos últimos dez anos, eles proliferaram, sem evidência de que sobrepujem a eficácia do ácido acetilsalicílico, quer em estudos experimentais, quer em ensaios clínicos randomizados. Entretanto, as respostas individuais variam em eficácia e incidência de efeitos adversos. Em pacientes não-responsivos a um dado antiinflamatório, é preferível substituí-lo por outro de subgrupo diferente, em vez de novo representante da mesma classe química. Sendo a eficácia similar, a escolha deve basear-se em outros critérios: toxicidade relativa, conveniência para o paciente, custo e experiência de emprego. Agentes com menor toxicidade relativa são preferíveis. A conveniência se refere ao número de administrações diárias, o qual depende da meia-vida das substâncias, influenciando a adesão do paciente e o custo total de tratamento. O custo diário com doses médias é bastante variável, devendo ser analisado antes da prescrição. De modo geral, os agentes mais novos são mais caros. A maior experiência com um dado agente é fator de escolha, já que efeitos raros, mas graves, podem ser detectados somente após amplo uso dos fármacos. Ainda hoje se preferem os fracos inibidores de COX-1⁸⁹.

Apesar das vantagens potenciais da inibição seletiva da cicloxigenase-2, os ensaios clínicos não evidenciaram diferenças de eficácia em comparações entre celecoxibe, ibuprofeno e diclofenaco⁹⁰ e entre rofecoxibe e naproxeno⁹¹. Revisão sistemática⁹² de nove ensaios clínicos observou similar eficácia entre celecoxibe e AINE não-seletivos, o que se repetiu em outra revisão sistemática Cochrane⁹³ de cinco ensaios clínicos que compararam celecoxibe a naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno e placebo. Nesses estudos, houve redução estatisticamente significativa de complicações gastrointestinais em curto prazo (seis meses), não permanecendo a vantagem em seguimentos mais longos (12 meses)⁹⁴. Mais recentemente comprovaram-se efeitos adversos cardiovasculares de monta que determinaram a retirada de rofecoxibe do mercado mundial⁹⁵.

Ainda o custo desses medicamentos é maior que os dos agentes não-seletivos e dos analgésicos não-opioides. Segundo avaliação de custo/benefício, inibidores seletivos de COX-2 só teriam justificada indicação em pacientes com mais de 75 anos (mais propensos às reações digestivas), sem co-morbidade cardiovascular, e nos que têm antecedentes de úlcera ou hemorragia digestiva induzida por AINE⁹⁶.

Os AINE têm efeito teto (platô) pelo que maiores doses não aumentam eficácia, mas sim a toxicidade. Inexistem comparações entre formulações tópicas e orais de um mesmo fármaco, bem como entre AINE tópicos e paracetamol. Em revisão sistemática, AINE tópicos reduziram dor comparativamente a placebo em tratamento por duas semanas, mas não houve diferença significativa em uso por quatro semanas ou mais⁹⁷. O real benefício da administração tópica permanece incerto⁹⁸.

Em gravidez, os AINE não são recomendados. Se forem muito necessários, ácido acetilsalicílico é provavelmente o mais seguro, pois não se associa a efeitos teratogênicos em humanos. Todavia, deve ser suspenso antes do tempo previsto para o parto a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intra-uterino do ducto arterioso. Ibuprofeno também é considerado seguro nos primeiros dois trimestres da gravidez. Em crianças, o uso de ácido acetilsalicílico também é restrito. Ibuprofeno e naproxeno, com baixa incidência de efeitos adversos, são recomendados em crianças⁹⁹. Idosos são predispostos a sangramento gastrointestinal. Em pacientes renais, hepáticos e cardíacos, seu uso deve ser cauteloso. Quando um paciente idoso ou com alguma outra condição de risco precisa receber cronicamente um AINE, este deve ser associado ao uso de medicamentos anti-secretores gástricos (inibidores da bomba de prótons e misoprostol),¹⁰⁰ embora alguns autores considerem não haver evidências contemporâneas suficientes para justificar os primeiros, e que, referentemente ao misoprostol, os riscos devem ser cotejados com o benefício⁹⁸.

Ácido acetilsalicílico é o protótipo dos antiinflamatórios não-esteróides e não-seletivos, por ser o mais antigo, menos oneroso e mais bem estudado, contra o qual se fazem as comparações nas investigações clínicas. Apresenta eficácias analgésica e antitérmica (ver item 2.1, página 97), antiinflamatória e antiplaquetária (ver item 13.3, página 604). Necessitam-se doses mais altas (3 a 4 g) para obter efeito antiinflamatório equivalente ao dos outros AINE no tratamento de doenças inflamatórias articulares ativas. Porém apresenta menor conveniência ao paciente (administrações a cada seis horas) e mais efeitos adversos do que outros AINE não-seletivos, e seu uso crônico pode causar quadro de salicilismo quando a salicilemia está entre 200 e 450 microgramas/mL de plasma. Manifesta-se por zumbidos, confusão e surdez que podem ser controlados por redução de dosagem. Ocorre mais frequentemente em crianças e idosos. Em revisão sistemática Cochrane, ácido acetilsalicílico comparado a placebo mostrou NNT de 4,4 (IC 95% 4-4,9), 4 (IC 95% 3,2-5,4) e 2,4 (IC 95% 1,9-3,2) para 50% de alívio em dor pós-operatória com doses de 600/650 mg, 1.000 mg e 1.200 mg, respectivamente. Mesmo em dose única de 600/650 mg produziu significativamente mais tontura e irritação gástrica do que placebo, com NND de 28 e 38, respectivamente. Portanto, há nítida correlação dose-resposta. O alívio da dor obtido com ácido acetilsalicílico é muito similar, miligrama por miligrama, ao de paracetamol.

Ibuprofeno é derivado do ácido propiônico com propriedades analgésica e antitérmica (ver item 2.1, página 97), além da antiinflamatória, embora mais fraca¹⁰¹. Foi selecionado dentre diferentes AINEs por ter menor perfil de efeitos indesejáveis. Metanálise⁵⁷ de 11 estudos de casos e controles e de um estudo de coorte mostrou que ibuprofeno (1.200 mg/dia) foi significativamente menos

tóxico que outros AINE. Necessitam-se doses diárias mais altas (1,6 a 2,4 g) para obter efeito antiinflamatório em doenças como artrite reumatóide e gota¹⁰⁴.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

(ver página 100)

IBUPROFENO

(ver página 104)

3.2 Antiinflamatórios esteróides

Glicocorticóides são os mais eficazes antiinflamatórios disponíveis, suplantando os não-esteróides. Empregam-se em doses equipotentes e são clinicamente classificados conforme sua duração de ação. A menor atividade mineralocorticóide é vantajosa por evitar retenção de fluido. No quadro a seguir, visualizam-se esses parâmetros¹⁰⁵. As doses ali consideradas (farmacológicas) são maiores que as substitutivas (equivalentes à secreção diária de cortisol, em torno de 10 mg/dia), usadas em terapia de insuficiência adrenal e hiperplasia adrenal congênita.

No Quadro 8 visualizam-se as características dos diferentes antiinflamatórios esteróides.

Quadro 8. Caracterização de corticóides de uso sistêmico por potência, doses equivalentes, duração de efeito e atividade mineralocorticóide

Duração	Equipotência	Doses equivalentes (mg)	Atividade mineralocorticóide
CURTA (< 12 horas)^a			
Hidrocortisona	1 ^b	20 ^b	1
Cortisona	0,8	25	0,8
INTERMEDIÁRIA (18-36 horas)^a			
Prednisona	4	5	0,8
Prednisolona	4	5	0,8
Metilprednisolona	5	4	0,5
Triancinolona	5	4	0
LONGA (36-54 horas)^a			
Betametasona	25	0,75	0
Dexametasona	25	0,75	0
Parametasona	10	2	0

a Meia-vida biológica.

b Potência I, que tem por base a dose de 20 mg, corresponde à secreção endógena diária de cortisol.

Antiinflamatórios esteróides promovem melhora sintomática de uma série de manifestações clínicas, sem afetar a evolução da doença básica. Ao lado de esperados benefícios, há risco de potenciais efeitos adversos, observados numa variedade de tecidos orgânicos, na dependência de doses empregadas e, sobretudo, de duração do tratamento. Em uso agudo (24-72 horas), são bem tolerados.

Em tratamento prolongado (acima de 30 dias), surgem efeitos adversos limitantes da efetividade nas doenças crônicas. Por isso, a terapia corticóide fica reservada a situações nas quais comprovou sua real eficácia ou em casos de falha terapêutica com agentes mais inócuos.¹⁰⁶ Como moduladores da reação imunitária, esses compostos alteram predominantemente subpopulações de linfócitos. O efeito sobre a síntese de anticorpos depende da espécie e parece ser menos significativa na humana. Acredita-se que seus marcados efeitos em doenças da imunidade devem-se mais ao bloqueio da resposta inflamatória do que à inibição da reação imunitária. As doses necessárias costumam ser superiores às que determinam efeitos antiinflamatórios. As propriedades farmacológicas de todos os corticóides são as mesmas, quer se traduzam como efeitos benéficos ou adversos¹⁰⁵.

Seja por sua ação antiinflamatória ou antiimunitária, os corticóides são amplamente empregados em uma série de doenças, sistêmicas e locais (quando se faz uso tópico). Assim são usados em doenças reumáticas, rejeição a transplantes, neoplasias (terapia adjuvante), doenças autoimunes, manifestações alérgicas imediatas e outras emergências (por ex.: choque séptico). Em geral, não há dúvida sobre a eficácia desses agentes, embora seu uso tenha iniciado previamente à análise de evidências e permaneça empírico em algumas indicações.

Estudos contemporâneos comparam diferentes representantes ou esquemas de administração, buscando a incidência de efeitos adversos sob determinadas condições e analisando desfechos ainda não examinados. As doses antiimunitárias (1 mg/kg/dia) são maiores do que as antiinflamatórias. Dentre os efeitos adversos sistêmicos da corticoterapia crônica, os mais relevantes são indução de diabetes e osteoporose, miopatia proximal, predisposição a infecções, doença péptica, manifestações psiquiátricas, alterações oculares, ganho de peso, síndrome de Cushing, sintomas de deficiência adrenal (na retirada rápida após uso prolongado) e contraposição a tratamento anti-hipertensivo.

Para uso sistêmico prolongado, os mesmos representantes estão indicados, porém algumas precauções devem ser tomadas a fim de diminuir a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a incidência de efeitos indesejáveis consequentes. Os cuidados incluem uso das menores doses cabíveis, pelo menor tempo possível, em administração única matinal (há maior supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em administração noturna), em terapia de dias alternados ou em pequenos cursos intermitentes. Na gravidez, afóra a indicação de profilaxia de síndrome respiratória aguda do recém-nascido, prednisona é preferível porque se inativa em 88% ao cruzar a placenta. Não há evidências de efeitos teratogênicos associados a glicocorticóides. O uso de doses inferiores a 40 mg/dia em púerperas que amamentam não causa problemas ao lactente¹⁰⁷.

Para evitar sintomas de retirada, a suspensão dos glicocorticóides deve ser gradual quando a terapia foi de altas doses (mais de 40 mg/dia) ou por tempo prolongado (mais de 3 semanas) ou em cursos repetidos em curto prazo¹⁰⁸.

Há disponibilidade de variadas formas farmacêuticas de diferentes glicocorticóides: creme, pomada, colírio, aerossol, solução para inalação, solução otológica, solução capilar, comprimido, solução oral e pó para solução injetável.

Betametasona é administrada preventivamente à gestante quando há risco interrupção prematura da gravidez, havendo previsão de desenvolvimento da síndrome de angústia respiratória do recém-nascido (ver item 16.2, página 699). Atravessa a placenta rapidamente e, em uso por curto tempo, não determina diminuição de crescimento intra-uterino. A supressão adrenal no recém-nascido exposto intra-útero ao corticóide geralmente não é clinicamente importante e cessa espontaneamente¹⁰⁷. Em revisão sistemática¹⁰⁹ de 21 ensaios clínicos, administração antenatal de corticóides não aumentou efeitos adversos maternos e diminuiu significativamente morte neonatal, hemorragia cerebroventricular, enterocolite necrosante, necessidade de suporte ventilatório e infecções nas pri-

merias 48 horas de vida. Curso único de corticóides dado à gestante entre 20^a e 24^a semanas gestacionais acelera a maturação pulmonar fetal e também é eficaz em mulheres com ruptura prematura de membranas e hipertensão relacionada à gravidez. Em mulheres que mantêm o risco de parto prematuro, mas permanecem gestando, é comum a prática de administrar repetidas doses a cada 7-10 dias. No entanto, tal prática não é recomendada, pois se observou que o efeito do corticóide materno se mantém mesmo após sete dias, embora o prolongamento da gravidez seja fator de confusão nesses resultados¹¹⁰.

Dexametasona tem longa duração de ação e suprime eficientemente a secreção de cortisol por 24 horas. Não se aconselha a administração oral por tempo prolongado, devido à grande supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Um dos usos da preparação injetável é a administração espaçada por via intra-articular em processos inflamatórios das articulações. Associada a lidocaína é infiltrada em tendões, ligamentos e bursas.

Mostrou eficácia em meningite por *H. influenzae* em lactentes e crianças, reduzindo a perda de audição¹¹¹. Administrada previamente à extubação em neonatos, reduziu a necessidade de reintubação¹¹². Reduziu os índices de gravidade de crupe em 6 a 12 horas, mas não em 24 horas¹¹³. É necessário monitorar efeitos adversos (hirsutismo, por exemplo), mais comuns pela grande supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Hidrocortisona é usada intravenosamente e por curto prazo em situação de emergência de algumas condições (por ex.: asma grave, choque anafilático, angioedema, urticária gigante). O uso sistêmico agudo, mesmo com altas doses, não acarreta efeitos indesejáveis. Apesar da curta duração de efeito, tem período de latência que faz com que seja coadjuvante de outros fármacos (por exemplo, epinefrina e agonistas beta-2 de inalação) em situações de emergência. Também existe em forma que permite uso tópico (ver item 18.3, página 752). Não se usa por tempo prolongado em função da atividade mineralocorticóide que causa retenção de água e sódio e depleção de potássio, com eventual comprometimento hemodinâmico.

Metilprednisolona é agente de duração intermediária, usado em terapia de pulso, em altas doses, por via intravenosa (em *bolus* ou infusão), sendo indicada em nefropatias, doenças neurológicas degenerativas, polimiosite, dermatomiosite, no controle da rejeição a enxertos etc. Somente a forma de succinato de sódio admite a via intravenosa. Corticoterapia em *bolus* utiliza succinato sódico de metilprednisolona por via intravenosa em doses suprafarmacológicas. Tem por finalidade controlar rápida e eficazmente doença grave em fase aguda.

Prednisolona é corticosteróide de duração intermediária. Foi incluído por apresentar forma de solução oral, propiciando o uso em crianças com dificuldade de deglutir formas sólidas (como comprimidos de prednisona). Como prednisona, não suprime continuamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Uma revisão sistemática¹¹⁴ demonstrou superioridade de baixa dose de prednisolona por curto período comparada com placebo ou AINE no controle da atividade da artrite reumatóide. Um ensaio clínico mostrou benefício da prednisolona quando utilizada em baixas doses em artrite reumatóide¹¹⁵. Nas crianças está indicada em síndrome nefrótica, asma, epilepsia, artrite idiopática juvenil, doenças alérgicas e cardite reumática¹¹⁶.

Prednisona é agente de duração intermediária (18 a 36 horas). É o corticosteróide mais testado em múltiplas doenças em que se faz necessário uso sistêmico prolongado. Em doses únicas matinais ou em dias alternados, propicia menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com conseqüente diminuição de efeitos adversos.

DEXAMETASONA

Rogério Hoefler

Na Rename 2006: itens 3.2 e 6.3

Apresentações

- Comprimido 4 mg.
- Elixir 0,1 mg/mL.

Indicações¹

- Tratamento de processos inflamatórios e alérgicos.
- Tratamento de doenças autoimunes.
- Adjuvante dos esquemas antieméticos em quimioterapia antineoplásica.

Contra-indicações^{1, 4, 5, 7, 8}

- Hipersensibilidade aos corticóides.
- Infecções fúngicas, bacterianas e virais sistêmicas não tratadas.
- Administração de vacinas com vírus vivos.

Precauções^{1, 4, 5, 7, 8}

- Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, perfuração da córnea, epilepsia, psoríase, hipotireoidismo e idosos.
- Maior suscetibilidade e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo.
- Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e strongiloidíase.
- Evitar retirada súbita em pacientes submetidos a terapia crônica em doses diárias, pela indução de supressão adrenal.
- Confirmar o entendimento do paciente sobre esquema posológico e precauções para reduzir riscos.
- Monitorar peso, pressão arterial, equilíbrio de fluidos, eletrólitos e glicose sanguínea durante tratamento prolongado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2}

Adultos

Tratamento de distúrbios inflamatórios, alérgicos e autoimunes

- De 4 a 8 mg/dia, por via oral, em doses matinais diárias.

Adjuvante de esquemas antieméticos em quimioterapia antineoplásica

- De 10 a 20 mg, por via oral, 15 a 30 minutos previamente à quimioterapia, em associação com antiemético.

Crianças

Tratamento de distúrbios inflamatórios, alérgicos e autoimunes

- De 0,08 a 0,3 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a cada 6 a 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6}

- Pico de efeito: 60 a 120 minutos (elixir) e 1 a 2 horas (comprimido).
- Duração de efeito: 72 horas.
- Meia-vida de eliminação: 2,3 a 9,5 horas (crianças com menos de 2 anos), 2,8 a 7,5 horas (8 a 16 anos) e 3 a 6 horas (adultos).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e biliar.

Efeitos adversos^{1, 4, 5}

- Náusea, úlcera péptica (com perfuração), pancreatite aguda, dispepsia, distensão abdominal, candidíase digestiva.
- Miopatia proximal, osteoporose, osteonecrose asséptica óssea, fraturas de vértebras e de ossos longos, ruptura de tendão.
- Hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária, síndrome de Cushing, irregularidades menstruais e amenorréia, hirsutismo, ganho de peso, balanço negativo de nitrogênio e cálcio, aumento do apetite.

- Euforia, depressão, insônia, psicose e agravamento de esquizofrenia e de epilepsia.
- Hipertensão intracraniana.
- Glaucoma, cataratas subcapsulares posteriores, papiloedema em crianças (normalmente após a retirada), afinamento da córnea ou da esclera e exacerbação de doenças virais ou fúngicas nos olhos.
- Comprometimento na cicatrização, atrofia da pele, hematoma, estria, telangiectasia, acne.
- Ruptura do miocárdio após recente infarto do miocárdio.
- Distúrbios de fluido e eletrólitos.
- Hipopotassemia.
- Leucocitose.
- Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia).
- Tromboembolismo.
- Mal-estar.
- Soluços.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de dexametasona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico, talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.
- Diminuição de efeito de dexametasona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Dexametasona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Dexametasona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Orientações aos pacientes ^{5, 6, 8}

- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consulta prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Orientar para ingerir com alimentos a fim de evitar irritação digestiva.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 3, 5-8}

- Deve ser mantido em recipiente bem fechado, à temperatura entre 15 a 30 °C. Manter ao abrigo de luz e calor.

ATENÇÃO: a suspensão deste medicamento após uso prolongado deve ser feita de forma gradual. Efeitos adversos sistêmicos associam-se ao uso do medicamento além de 7 dias.

FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: itens 3.2 e 6.3

Apresentação

- Solução injetável 4 mg/mL.

Indicações ¹

- Extubação de recém-nascidos (menor necessidade de reintubações).
- Adjuvante em tratamento emergencial de reações anafiláticas.
- Adjuvante na profilaxia da êmese associada à terapia antineoplásica.
- Meningite bacteriana inespecífica (redução de perda auditiva).
- Edema cerebral associado à malignidade.

Contra-indicações ^{1, 4, 5, 7, 8}

- Hipersensibilidade aos corticóides.
- Infecções sistêmicas por fungos, bactérias e vírus não tratadas.
- Vacinas com vírus vivos.

Precauções ^{1, 4, 5, 7, 8}

- Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, perfuração da córnea, epilepsia, psoríase, hipotireoidismo e idosos.
- Maior suscetibilidade a e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo.
- Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e estrogiloidíase.
- Evitar retirada súbita em pacientes submetidos a terapia crônica em doses diárias, pela indução de supressão adrenal.
- Confirmar o entendimento do paciente sobre esquema posológico e precauções para reduzir riscos.
- Monitorizar peso, pressão arterial, equilíbrio de fluidos, eletrólitos e glicose sanguínea durante tratamento prolongado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-3, 5-8}

- A dose deve ser individualizada com base na natureza e gravidade da doença. Para infusão intravenosa, diluir em glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%.
- Velocidade de administração intravenosa em crianças: direta (*bolus*), solução 50 mg/mL em 3-5 minutos; injeção intermitente, solução 1 mg/mL, em 20-30 minutos.

Adultos*Processos inflamatórios*

- Via intravenosa ou intramuscular: 0,5 a 24 mg/dia.
- Via intra-articular: 0,4 a 4 mg, conforme tamanho da articulação, repetidas em intervalos de 30 a 120 dias.
- Infiltração nos tecidos moles: 2 a 6 mg.

Edema cerebral associado com malignidade

- Iniciar com 10 mg, por via intravenosa, seguidos de 4 mg, por via intramuscular, a cada 6 horas, por 2 a 4 dias; após, reduzir dose gradualmente e interromper em 5 a 7 dias.

Crianças*Processos inflamatórios*

- De 100 a 400 microgramas/kg/dia, por vias intravenosa ou intramuscular, em dose única diária, ou dividida em 2 doses (máximo 24 mg/dia).
- Crianças com menos de 35 kg: iniciar com 20 mg, por via intravenosa, seguido de 4 mg, a cada 3 horas, por 3 dias; passar então para 4 mg, a cada 6 horas, por 1 dia; posteriormente, 2 mg, a cada 6 horas, por 4 dias, diminuir então para 1 mg/dia.
- Crianças com peso a partir de 35 kg: iniciar com 25 mg, por via intravenosa, seguido de 4 mg, a cada 2 horas, por 3 dias; passar para 4 mg, a cada 4 horas, por 1 dia, e então passar para 4 mg, a cada 6 horas, por 4 dias, posteriormente, diminuir para 2 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁷

- Início de efeito: imediato.
- Pico de concentração: 1 a 2 horas (via intramuscular).
- Duração de efeito: 4 dias.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e biliar (pouca).
- Meia-vida de eliminação: 190 minutos.

Efeitos adversos ^{1, 4, 5}

- Glaucoma, catarata, papiloedema.
- Hiperglicemia.
- Insuficiência adrenocortical primária.
- Maior susceptibilidade e maior gravidade de infecções.
- Euforia, depressão.
- Hipertensão intracraniana.
- Acne, afinamento da pele.
- Reações alérgicas.
- Úlcera péptica, náusea.
- Síndrome de Cushing (obesidade do tronco, comprometimento na cicatrização de feridas, estrias, edema, corcova de búfalo).
- Hipopotassemia.
- Pancreatite.
- Necrose asséptica óssea, osteoporose.
- Miopatia proximal.
- Menstruação irregular.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de dexametasona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico, talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.
- Diminuição de efeito de dexametasona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Dexametasona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Dexametasona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Orientações aos pacientes ^{5, 6, 8}

- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consulta prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Orientar para ingerir com alimentos para evitar irritação digestiva.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 3, 5-8}

- 1 mg de dexametasona equivale a cerca de 1,3 mg de fosfato dissódico de dexametasona.
- Incompatibilidade: cloridrato de difenidramina, doxapram, fenoldopam, nitrato de gálio, idarrubicina e cloridrato de metoclopramida.
- Deve ser armazenado em recipientes bem fechados e à temperatura ambiente (15 a 30 °C). Manter ao abrigo de luz. Não congelar.
- A solução injetável, após preparada, deve ser mantida sob refrigeração e utilizada dentro de 24 horas. É necessário cuidado especial para não precipitar a dexametasona durante a preparação.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: itens 3.2, 6.3, 7.1 e 16.1

Apresentação

- Solução oral 1,34 mg/mL (equivalente a 1 mg de prednisolona/mL).

Indicações¹

- Processos inflamatórios.
- Alergias e adjuvante em anafilaxia.
- Terapia adjuvante em quimioterapia antineoplásica.
- Imunossupressão em doenças da imunidade.
- Asma brônquica persistente grave e asma aguda.

Contra-indicações^{2, 3, 5, 7}

- Hipersensibilidade a corticóides.
- Infecções sistêmicas não-tratadas.
- Vacinas com vírus vivos.

Precauções^{2-5, 7}

- Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática (ver apêndice C) e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, herpes simples, osteoporose, perfuração da córnea, glaucoma, epilepsia, psoríase, hipotireoidismo e idosos.
- Maior suscetibilidade a e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo. Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e strongiloidíase.
- Evitar retirada súbita em pacientes submetidos a terapia crônica em doses diárias, pela indução de supressão adrenal.
- Em corticoterapia prolongada ou doses elevadas a retirada deve ser feita em 9 a 12 meses.
- Confirmar o entendimento do paciente sobre esquema posológico e precauções para reduzir riscos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 3, 5, 7}**Crianças***Processos inflamatórios e alérgicos*

- De 0,1 a 2 mg/dia (4 a 60 mg/m²/dia), por via oral, divididos em 3 a 4 doses ao dia, se o tratamento for até 7 dias; em tratamentos de maior duração, as doses são preferencialmente únicas ao dia e matinais.

Imunossupressão em doenças da imunidade

- De 0,5 a 1 mg/kg/dia, por via oral, em dose única matinal ou em dias alternados; a duração de tratamento depende da condição clínica e da resposta do paciente.
- Dose máxima 60 mg/dia.

Asma brônquica persistente grave e asma aguda

- De 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, a intervalos de 4 a 12 horas, durante 3 a 5 dias.
- Dose máxima: 40 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵⁻⁷

- Pico de concentração: 1 hora.
- Duração de efeito: 18 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida: 2 a 4 horas.

Efeitos adversos²⁻⁵

- Náusea, úlcera péptica (com perfuração), pancreatite aguda, dispepsia, distensão abdominal, candidíase digestiva.
- Miopatia proximal, osteoporose, osteonecrose asséptica óssea, fraturas de vértebras e de ossos longos, ruptura de tendão.
- Hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária, síndrome de Cushing, irregularidades menstruais e amenorréia, hirsutismo, ganho de peso, balanço negativo de nitrogênio e cálcio, aumento do apetite.

- Euforia, depressão, hipertensão intracraniana com papiledema em crianças (normalmente após retirada), insônia, psicose e agravamento de esquizofrenia e de epilepsia.
- Glaucoma, cataratas subcapsulares posteriores, papiloedema, afinamento da córnea ou da esclera e exacerbação de doenças virais ou fúngicas nos olhos.
- Comprometimento na cicatrização, atrofia da pele, hematoma, estria, telangiectasia, acne.
- Outros efeitos adversos: ruptura do miocárdio após recente infarto do miocárdio, distúrbios de fluido e eletrólitos, hipopotassemia, leucocitose, reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), tromboembolismo, mal-estar e soluços.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de dexametasona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico, talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.
- Diminuição de efeito de dexametasona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Dexametasona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Dexametasona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Orientações aos pacientes ⁴⁻⁶

- Não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consultar o médico.
- Evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Ingerir com alimentos para evitar irritação digestiva.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁷

- Deve ser mantido em recipiente bem fechado, à temperatura entre 15-30 °C. Manter ao abrigo de luz e calor.

ATENÇÃO: este medicamento foi selecionado para uso em crianças pequenas que não tenham a possibilidade de ingerir formas sólidas.

SUCCINATO SÓDICO DE METILPREDNISOLONA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2006: itens 3.2 e 6.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg.

Indicações ^{2, 4-6, 117-120}

- Processos inflamatórios e alérgicos agudos.

Contra-indicações ^{2, 4, 5}

- Hipersensibilidade aos corticóides.
- Infecções sistêmicas por fungos, bactérias e vírus não tratadas.
- Vacinas com vírus vivos.
- Neonatos (preparações contendo álcool benzílico).

Precauções ^{2, 4, 5}

- Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, perfuração da córnea, epilepsia, psoríase, hipotireoidismo e idosos.

- Maior suscetibilidade e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo. Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e estrogiloidíase.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 120}

Adultos

Processos inflamatórios e alérgicos agudo

- De 10 a 40 mg, por via intravenosa lenta, podendo ser repetida de acordo com a resposta do paciente.
- Para terapia de pulso: 30 mg/kg, por infusão intravenosa durante 30 minutos, podendo ser repetida a cada 4 a 6 horas, por 72 horas.

Crianças

Processos inflamatórios e alérgicos agudo

- Dar 0,5 mg/kg, por via intravenosa lenta, a cada 24 horas; dose máxima: 40 mg.
- Terapia de pulso: 30 mg/kg, por infusão intravenosa durante 30 minutos, podendo ser repetida a cada 4 a 6 horas, por 72 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Pico de efeito: rápido (intravenoso e intramuscular).
- Duração de efeito: 1 a 4 semanas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida: 3 a 3,5 horas.

Efeitos adversos ⁵

- Glaucoma, catarata, papiloedema.
- Hiperglicemia.
- Insuficiência adrenocortical primária, maior susceptibilidade e maior gravidade de infecções.
- Euforia, depressão.
- Hipertensão intracraniana.
- Acne, afinamento da pele.
- Reações alérgicas.
- Úlcera péptica, náusea.
- Síndrome de Cushing (obesidade do tronco, comprometimento na cicatrização de feridas, estrias, edema, corcova de búfalo).
- Hipopotassemia.
- Pancreatite.
- Necrose asséptica óssea, osteoporose.
- Miopatia proximal.
- Menstruação irregular.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de metilprednisolona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico, talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.
- Diminuição de efeito de metilprednisolona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Metilprednisolona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Metilprednisolona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consulta prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de infecções porque metilprednisolona pode causar diminuição nas defesas orgânicas.
- Manter especial atenção ao risco elevado de osteoporose provocado pela metilprednisolona em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa.
- Orientar para notificar a ocorrência de distúrbios mentais ou emocionais, como alteração do humor, estresse, e ansiedade.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Armazenar os frascos em temperatura de 20 a 25 °C e protegidos da luz.
- Após reconstituição, a solução permanece estável por até 24 horas em temperatura entre 20 a 25 °C e por uma semana sob refrigeração (cerca de 4 °C).
- Soluções para infusão são preparadas preferencialmente com solução injetável de cloreto de sódio 0,9%; permanecendo estável por 24 horas em temperaturas controladas (20 a 25 °C) a concentrações de até 0,125 mg/mL.
- Estabilidade do succinato sódico de metilprednisolona em soluções injetáveis de glicose 5% e Ringer lactato é muito variável.

PREDNISONA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: itens 3.2, 4, 6.3, 7.1 e 16.1

Apresentação

- Comprimido 5 mg e 20 mg.

Indicações ^{1, 6}

- Processos inflamatórios.
- Alergias e adjuvante em anafilaxia.
- Terapia adjuvante em quimioterapia antineoplásica.
- Imunossupressão em doenças da imunidade.
- Asma brônquica persistente grave e asma aguda.

Contra-indicações ^{1, 5, 7, 8}

- Hipersensibilidade a corticóides.
- Infecções sistêmicas não-tratadas.
- Vacinas com vírus vivos.

Precauções ^{1, 4-8}

- Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática (ver apêndice C) e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, herpes simples, osteoporose, perfuração da córnea, glaucoma, epilepsia, psoríase, hipotireoidismo e idosos.
- Maior suscetibilidade e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo. Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e estromboloidíase.
- Evitar retirada súbita em pacientes submetidos a terapia crônica em doses diárias, pela indução de supressão adrenal.
- Em corticoterapia prolongada ou doses elevadas a retirada deve ser feita em 9 a 12 meses.
- Confirmar o entendimento do paciente sobre esquema posológico e precauções para reduzir riscos.
- Monitorar peso, pressão arterial, equilíbrio de fluidos, eletrólitos e glicose sanguínea durante tratamento prolongado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{4, 5, 7, 8}**Adultos***Processos inflamatórios e alérgicos*

- Iniciar com 5 a 60 mg/dia, por via oral, divididos em 1 a 4 doses (tratamentos até 7 dias).

Imunossupressão em doenças da imunidade

- Dar 1 mg/kg/dia, por via oral, em dose única matinal; a duração de tratamento depende da condição clínica e da resposta do paciente.

Asma brônquica persistente grave e asma aguda

- De 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, a intervalos de 4 a 12 horas, durante 3 a 10 dias; dose máxima: 60 mg.

Crianças*Processos inflamatórios e alérgicos*

- De 0,1 a 2 mg/dia, por via oral, divididos em 1 a 4 doses ao dia, se o tratamento for até 7 dias; em tratamentos de maior duração, as doses são preferencialmente únicas ao dia e matinais.

Imunossupressão em doenças da imunidade

- De 0,05 a 2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única matinal; a duração de tratamento depende da condição clínica e da resposta do paciente.

Asma brônquica persistente grave e asma aguda

- Dar 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, a intervalos de 4 a 12 horas, durante 3 a 5 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵⁻⁷

- Pico de efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 18 horas.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: prednisolona).
- Excreção: urina.
- Meia-vida: 2 a 3 horas.

Efeitos adversos ^{1, 4, 5}

- Náusea, úlcera péptica (com perfuração), pancreatite aguda, dispepsia, distensão abdominal, candidíase digestiva.
- Miopatia proximal, ruptura de tendão.
- Osteoporose, osteonecrose asséptica óssea, fraturas de vértebras e de ossos longos.
- Hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária, síndrome de Cushing, irregularidades menstruais e amenorréia, hirsutismo, ganho de peso, balanço negativo de nitrogênio e cálcio, aumento do apetite.
- Euforia, depressão, hipertensão intracraniana com papiledema em crianças (normalmente após retirada), insônia, psicose e agravamento de esquizofrenia e de epilepsia.
- Glaucoma, cataratas subcapsulares posteriores, papiloedema, afinamento da córnea ou da esclera e exacerbação de doenças virais ou fúngicas nos olhos.
- Comprometimento na cicatrização, atrofia da pele, hematoma, estria, telangiectasia, acne.
- Outros efeitos adversos: ruptura do miocárdio após recente infarto do miocárdio, distúrbios de fluido e eletrólitos, hipopotassemia, leucocitose, reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), tromboembolismo, mal-estar e soluços.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de dexametasona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico, talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.

- Diminuição de efeito de dexametasona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Dexametasona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Dexametasona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Orientações aos pacientes ^{4-6, 8}

- Não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consultar o médico.
- Evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Ingerir com alimentos para evitar irritação digestiva.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁸

- Deve ser mantido em recipiente bem fechado, à temperatura entre 15 e 30 °C. Manter ao abrigo de luz e calor.

ATENÇÃO: os efeitos adversos associam-se ao uso prolongado e à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, podendo ser minorados pelo emprego de doses únicas matinais ou na administração em dias alternados.

SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA

Simone Saad Calil

Na Renome 2006: itens 3.2, 4 e 16.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 100 mg e 500 mg (hidrocortisona base).

Indicações ¹

- Processos inflamatórios.
- Tratamento de alergias e adjuvante em anafilaxia.
- Asma aguda.

Contra-indicações ^{1, 5, 8}

- Hipersensibilidade aos corticóides.
- Infecções sistêmicas por fungos, bactérias e vírus não tratadas.
- Vacinas com vírus vivos.

Precauções ^{1, 2, 4, 5, 8}

- Cautela em pacientes com úlcera péptica, doença hepática (ver apêndice C) e renal, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, perfuração da córnea, epilepsia, psoríase, hipotireoidismo e idosos.
- Maior suscetibilidade e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo. Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e strongiloidíase.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 3-6, 8}

- A dose deve ser individualizada com base na natureza e gravidade da doença. Para infusão intravenosa, diluir em glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%.
- Velocidade de administração intravenosa em crianças: direta (*bolus*), solução 50 mg/mL, em 3-5 minutos; injeção intermitente, solução 1 mg/mL, em 20-30 minutos.

Adultos

Processos inflamatórios

- De 100 a 500 mg, em 30 segundos a 10 minutos, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 12 ou 24 horas.

Alergias e adjuvante em anafilaxia

- De 100 a 500 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, em 30 segundos a 10 minutos, a cada 8 horas.

Asma aguda

- De 100 a 200 mg, por via intravenosa, a cada 4 a 6 horas.

Crianças*Processos inflamatórios*

- Dar 1 a 5 mg/kg/dia, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 12 a 24 horas.

Alergias e adjuvante da anafilaxia

- De 1 mês a 1 ano: 25 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 12 a 24 horas.
- De 1 a 5 anos: 50 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 12 a 24 horas.
- De 6 a 12 anos: 100 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 12 a 24 horas.

Asma aguda

- Dar 1 a 2 mg/kg/dose, por via intravenosa, a cada 6 horas, por 24 horas; manutenção: 0,5 a 1 mg/kg/dose, por via intravenosa, a cada 6 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Pico de efeito: 1 hora (intramuscular).
- Duração de efeito: 8 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida: 8 a 12 horas.

Efeitos adversos¹⁻⁵

- Mesmo em altas doses, o uso agudo de hidrocortisona não se associa a efeitos adversos de monta.

Interações medicamentosas⁵

- Aumento de efeito de dexametasona: antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos, antiácidos, AINE, ácido acetilsalicílico, talidomida (risco de desenvolvimento de necrose epidérmica tóxica), ritonavir.
- Diminuição de efeito de dexametasona: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, fosfenitoína, aminoglutetimida e primidona.
- Dexametasona aumenta efeitos de: saquinavir, caspofungina, fluoroquinolonas.
- Dexametasona diminui efeitos de: quetiapina, galamina, bloqueadores neuromusculares.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus vivo.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo.

Aspectos farmacêuticos⁴⁻⁷

- Deve ser mantido em recipiente bem fechado, à temperatura entre 15 a 30 °C. Manter ao abrigo de luz e calor.
- A solução reconstituída deve ser utilizada somente se estiver límpida e deve ser descartada após 3 dias. Após reconstituição, proteger a solução da luz.
- O pó deve ser reconstituído com o exato volume oferecido pelo fabricante. Alteração de volume pode ocasionar deslocamento de faixa de pH da solução com precipitação.
- Após a reconstituição, é possível diluição (glicose 5%, cloreto de sódio 0,9% e solução de Ringer lactato).

3.3 Medicamentos modificadores de doença em distúrbios reumatóides e adjuvante

Este grupo inclui antiinflamatórios potencialmente capazes de alterar o curso natural de doença ou processo inflamatório. Os medicamentos têm latência e duração de efeito prolongadas, o que justifica serem chamados de longa ação. Ao lado dos efeitos terapêuticos, acarretam significativa toxicidade. Nessa categoria de antiinflamatórios se incluem agentes antimaláricos, colchicina, compostos de ouro, sulfassalazina, penicilamina, agentes imunomoduladores e anticorpos monoclonais. Há poucos estudos metodologicamente adequados que estabeleçam o valor desses antiinflamatórios em todas as indicações propostas. É provável que a eficácia seja de difícil comprovação devido ao grande número de pacientes que abandona o tratamento por efeitos adversos. Como a toxicidade desses fármacos é freqüente e, muitas vezes, intensa, não se constituem em primeira escolha para tratamento das doenças reumáticas. Seu uso só se justifica quando há nítida e progressiva destruição articular ou quando sintomas não se controlaram com antiinflamatórios menos tóxicos. Para que um medicamento desses possa ser empregado, seu potencial em sustar a doença deve ser evidente⁵². Para adequada seleção medicamentosa é imprescindível acurado diagnóstico, pois há muitos tipos de doenças artríticas e mais de uma forma pode ocorrer no mesmo paciente. Em artrite reumatóide, há estudos que mostram benefício com introdução precoce desses medicamentos, bem como com associações entre eles, apesar de sua toxicidade. Metanálise de 36 estudos mostrou que a combinação desses agentes é mais eficaz que a monoterapia, com leve aumento de risco de toxicidade. As combinações que evidenciaram maior razão de eficácia/toxicidade foram metotrexato mais sulfassalazina ou antimaláricos e metotrexato mais inibidores dos receptores do fator de necrose tumoral¹²¹.

Azatioprina é usada somente em casos graves de artrite reumatóide. Em revisão Cochrane,¹²² o fármaco mostrou-se maior eficácia, medida por meio de escores de inflamação articular, do que placebo. A suspensão de tratamento por efeitos adversos foi significativamente maior no grupo da azatioprina. Em comparação a outros antiinflamatórios modificadores de doença, mostrou toxicidade maior.

Folinato de cálcio corresponde ao sal cálcico do ácido folínico e foi incluído por sua capacidade de exercer efeito corretivo sobre o antagonismo ao metabolismo de ácido fólico induzido por metotrexato. Em revisão Cochrane¹²³ de sete estudos realizados em pacientes com artrite reumatóide, ácido folínico reduziu em 43% os efeitos orais e gastrintestinais associados ao uso de metotrexato, enquanto ácido fólico o fez em 79%. Não houve diferenças em parâmetros de atividade da doença tanto com ácido fólico como ácido folínico comparativamente ao placebo. Ácido folínico é mais caro que ácido fólico.

Metotrexato de sódio é o agente imunodepressor mais utilizado em artrite reumatóide atualmente. Revisão sistemática Cochrane¹²⁴ de 5 ensaios clínicos controlados por placebo revelou que o fármaco em tratamento de curto prazo foi significativamente mais eficaz em parâmetros clínicos. Pacientes em uso de metotrexato apresentaram três vezes mais chance de interromper o tratamento por efeitos adversos.

Sulfassalazina apresentou benefício em escores de dor e edema articulares em relação ao placebo em revisão Cochrane¹²⁵. A suspensão por efeitos adversos foi três vezes mais freqüente no grupo sulfassalazina.

Hidroxicloroquina é antimalárico selecionado por apresentar melhor perfil de efeitos adversos. Revisão Cochrane¹²⁶ de quatro estudos controlados por placebo comprovou sua eficácia de curto prazo em artrite reumatóide, e o abandono de tratamento por efeitos adversos não apresentou diferenças entre os grupos, o que demonstra o perfil de baixa toxicidade de hidroxicloroquina. O abandono de tratamento por falta de eficácia foi maior no grupo placebo.

AZATIOPRINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: itens 3.3 e 7.1

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicações^{1, 2, 5}

- Tratamento imunossupressor (como, por exemplo, em transplantes heterólogos).
- Tratamento de processos inflamatórios crônicos não responsivos a outros antiinflamatórios, como doenças auto-imunes.

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade a azatioprina.
- Uso prévio de agentes alquilantes.
- Gravidez.

Precauções^{1, 2, 5, 127}

- Monitorar neutropenia ou trombocitopenia, semanalmente, nas primeiras 4 semanas, depois reduzir a frequência de monitoramento para no mínimo a cada 3 meses.
- Identificar sinais ou sintomas de supressão de medula óssea.
- Reduzir dose em idosos (devido à diminuição de função renal), insuficientes renais (ver apêndice D) e hepáticos (ver apêndice C).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 5}

Adultos

Transplante renal

- De 1 a 5 mg/kg, por via oral, no dia da cirurgia.
- No pós-operatório: 1 a 4 mg/kg/dia, por via oral, de acordo com a resposta.
- Após, reduzir a dose em 0,5 mg/kg/dia, a cada 4 semanas, até alcançar doses efetivas menores.

Doenças reumáticas

- De 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral, em doses divididas.
- A dose pode ser aumentada a partir da 6ª ou 8ª semana, em 0,5 mg/kg/dia, a cada 4 semanas, até alcançar a dose máxima de 3 mg/kg/dia.
- Na manutenção, 1 a 3 mg/kg/dia, em dose única ou duas vezes ao dia.
- Retirar o medicamento gradualmente para minimizar o risco de toxicidade em tratamentos longos.
- Suspender o tratamento se não houver melhora com 3 meses.

Crianças

Transplante renal

- De 2 a 5 mg/kg, por via oral, no dia da cirurgia.
- No pós-operatório: 1 a 4 mg/kg/dia, por via oral, de acordo com a resposta.
- Após, reduzir a dose em 0,5 mg/kg/dia, a cada 4 semanas, até alcançar doses efetivas menores.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Pico de concentração: 1 e 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 5 horas.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: mercaptopurina).
- Excreção: urina e bile.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Reações de hipersensibilidade: mal-estar, tontura, náuseas (12%); vômitos (12%), diarreia, febre, calafrio, dores musculares, artralgia, *rash*, hipotensão, bradicardia, oligúria (raro) ou nefrites intersticiais.
- Supressão de medula óssea (dose-dependente), leucopenia e trombocitopenia (reversíveis com a retirada), anemia megaloblástica.
- Hepatotoxicidade (3 a 10%), icterícia colestática; doença hepática venoclusiva.
- Aumenta a susceptibilidade a infecções e colites em pacientes em uso concomitante de corticosteróides.
- Pancreatites (2 a 12%), pneumonites, alopecia, infecções por herpes zoster.
- A imunossupressão crônica aumenta o risco de neoplasias em humanos (raro).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4, 5}

- Aumento de efeito da azatioprina: alopurinol, inibidores da ECA, sulfametoxazol + trimetoprima.
- Diminuição de efeito da azatioprina: varfarina. O uso concomitante com azatioprina também reduz os efeitos do anticoagulante cumarínico.
- O uso concomitante com azatioprina aumenta o risco de infecções e neoplasias associados a ciclosporina.
- O uso concomitante com azatioprina aumenta o risco de agranulocitose associado a clozapina.

Orientações ao paciente ^{4, 5, 127}

- Orientar a ingestão do medicamento após as refeições ou na hora de dormir para prevenir náuseas.
- Alertar para não tomar vacinas sem aprovação prévia.
- Orientar para notificar imediatamente a ocorrência de febre ou calafrios, tosse ou rouquidão, dor ou disúria, hemorragias ou lesões inexplicáveis, lombalgia, melena, hematúria, enterorragia, ou petéquias.
- Orientar para adotar extremo cuidado para não se ferir ao proceder a higiene oral, especialmente o uso de palitos.
- Não tocar os olhos ou mucosa nasal sem prévia lavagem das mãos.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Armazenamento a temperaturas entre 15 e 25 °C, ao abrigo de umidade, calor e luz.

FOLINATO DE CÁLCIO

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: itens 3.3, 5.6.2.3, 6.3 e 8.2

Sinonímia

- Leucovirina cálcica.

Apresentações

- Comprimido 15 mg.
- Pó para solução injetável 50 mg.
- Solução injetável 3 mg/mL.

Indicações ^{1, 4-6}

- Resgate de toxicidade de agentes antifólicos.
- Anemia megaloblástica devido à deficiência de folato (quando terapia oral não for possível).
- Câncer colorretal avançado (combinado com fluoruracila).

Contra-indicações ^{1, 2, 4, 5, 128}

- Injeção intratecal de folinato de cálcio.

- Hipersensibilidade ao folinato de cálcio.
- Anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas devidas à deficiência de vitamina B₁₂.
- Tratamento de câncer colorretal em pacientes pediátricos.

Precauções^{4, 5, 128}

- Cautela se houver anormalidades no sistema nervoso central (em combinação fluoruracila).
- Não iniciar ou continuar o uso de folinato de cálcio associado à fluoruracila em paciente com sintomas de toxicidade gastrointestinal de qualquer gravidade; esperar até que os sintomas tenham sido resolvidos.
- Cautela ao utilizar a combinação de folinato de cálcio com fluoruracila pela maior suscetibilidade à toxicidade gastrointestinal.
- Pode aumentar a frequência de convulsões em pacientes pediátricos susceptíveis.
- Pode aumentar a frequência de convulsões em pacientes susceptíveis.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração^{5, 6}

Adultos e crianças

Efeito corretivo (resgate) por uso de agentes antifólicos

- 15 mg (equivalentes a 10 mg/m² de ácido fólico), por vias oral, intravenosa ou intramuscular, a cada 6 horas.
- no caso de terapêutica com metotrexato, até que a concentração plasmática deste fármaco fique abaixo de 0,01 micromol.
- aumentar a dose para 100 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 horas, se as concentrações plasmáticas de 24 horas da creatinina estiverem 50% acima do normal e as do metotrexato acima de 5 micromoles ou acima de 0,9 micromoles em 48 horas.

Anemia megaloblástica

- 1 mg, por vias intramuscular ou intravenosa, diariamente.

Adultos

Câncer colorretal avançado

- Dar 200 mg/m², por via intravenosa lenta (3 minutos), seguidos de fluoruracila 370 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias. Repetir a cada 4 semanas por 2 ciclos e seguir a cada 4 a 5 semanas com a dose ajustada de acordo com a tolerância do paciente.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Pico de concentração: varia com a dose e a forma farmacêutica.
- Metabolismo: no organismo pela enzima diidrofolato redutase para formar metabólito ativo.
- Excreção: renal (80 a 90%) e fecal (5 a 8%).

Efeitos adversos^{1, 2, 4-6}

- Diarréia, náusea, vômitos, estomatites.
- Hipocalemia (65%).
- Fadiga.
- Reações alérgicas.
- Convulsões e/ou síncope (raro), insônia, agitação, depressão (raro).
- Febre após administração parenteral.

Interações medicamentosas⁵

- O uso concomitante com capecitabina pode resultar no aumento das concentrações de fluoruracila (metabólito da capecitabina) com conseqüente aumento de toxicidade.
- O uso concomitante com folinato de cálcio pode resultar na diminuição da concentração plasmática e eficácia de fenobarbital e primidona.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Recomendar que as ampolas de folinato de cálcio sejam guardadas no refrigerador (2 a 8 °C).
- Notificar se for necessário utilizar medicamentos contendo sulfa ou anticonvulsivantes.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 4-6}

- Estocar os comprimidos em temperatura entre 15 e 25 °C, ao abrigo de luz direta, calor e umidade.
- A solução injetável deve ser mantida em refrigerador (2 a 8 °C), sendo permitida exposição a temperaturas entre 15 e 25 °C durante o transporte; deve ser protegida de luz direta.
- Reconstituir frascos de 50 mg com água bacteriostática para injeção para obter concentração de 10 mg/mL; a solução poderá ser utilizada dentro de 7 dias da preparação; concentrações maiores de 10 mg/mL devem ser administradas imediatamente; para pacientes pediátricos (neonatos) usar água para injeção sem conservantes e administrar imediatamente.
- Compatível com soluções injetáveis de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9% e Ringer lactato, com concentração final de folinato de 1 mg/mL; as mesmas devem ser utilizadas até 24 horas após o preparo.
- Incompatibilidades: droperidol, fluoruracila, foscarnete sódico, carboplatina, anfotericina B, lansoprazol, cloridrato de epirrubina, pantoprazol sódico, quinupristina/dalfopristina, bicarbonato de sódio.

ATENÇÃO: o uso de folinato de cálcio em combinação com a fluoruracila deve ser feito com cautela, pois os efeitos tóxicos desta podem estar aumentados, especialmente em relação à mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. As soluções de folinato de cálcio e fluoruracila não devem ser misturadas, pois isto determina formação de precipitado.

METOTREXATO DE SÓDIO

Larissa Niro

Na Rename 2006: itens 3.3, 6.1.2 e 7.1

Apresentações

- Comprimido 2,5 mg.
- Solução injetável 25 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Doenças reumáticas crônicas.
- Psoríase grave não responsiva às terapias convencionais.
- Doença de Crohn.
- Câncer de mama metastático.
- Câncer de bexiga.
- Neoplasma trofoblástico gestacional (coriocarcinoma e mola hidatiforme).
- Leucemia linfóide aguda.
- Leucemia meníngea, linfoma não-Hodgkin linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfosarcoma.
- Linfoma primário do sistema nervoso central.
- Osteossarcoma não-metastático.
- Sarcoma osteogênico.

Contra-indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Hipersensibilidade conhecida ao metotrexato.

- Pacientes com psoríase/artrite reumatóide com alcoolismo, doença de fígado alcoólica, ou outra doença de fígado crônica.
- Pacientes com psoríase/artrite reumatóide com discrasias sanguíneas preexistentes ou evidências laboratoriais de síndrome de imunodeficiência.
- Derrame pleural significativa ou ascite.
- Lactação.
- Gravidez.

Precauções ^{1, 2, 5}

- Cuidados devem ser tomados com a retenção de líquidos nas pessoas recebendo os agentes antineoplásicos.
- Não usar metotrexato em processos osteoarticulares degenerativos (ex. osteoartrose).
- Doses elevadas de metotrexato necessitam do efeito corretivo de ácido fólico.
- Doses elevadas ou terapia intratecal com metotrexato não devem ser formuladas com diluentes contendo conservantes.
- Não administrar AINE durante tratamento com altas doses de metotrexato.
- Cautela com toxicidade pulmonar (tosse seca, pneumonite).
- Podem ocorrer reações de pele graves e algumas vezes fatais.
- Pode ocorrer síndrome da lise tumoral em pacientes com crescimento tumoral rápido.
- Cautela na presença de varicela, herpes zoster, insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C), infecções, mucosite oral, úlcera péptica, colite ulcerativa.
- Crianças e idosos são mais sensíveis e predispostos aos efeitos adversos ao metotrexato.
- Métodos contraceptivos efetivos devem ser utilizados em homens e mulheres férteis, mesmo durante 3 meses após a descontinuação do metotrexato.
- Antes de iniciar o tratamento, é importante identificar história prévia de hipersensibilidade ao metotrexato, gravidez e lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 4, 5}

Adultos

Artrite reumatóide grave e refratária a outros tratamentos

- De 7,5 a 15 mg/semana, por via intramuscular, em dose única ou dividida em 3 doses, dadas a cada 12 horas.

Psoríase grave não responsiva às terapias convencionais

- Dose única de 7,5 a 30 mg/semana, por via oral ou 2,5 a 5 mg, por via oral, a cada 12 horas, em 3 doses por semana, ou 7,5 a 50 mg/semana, por vias intramuscular ou intravenosa. Uma dose teste de 5 a 10 mg, por via oral, para detecção de sensibilidade, deve ser procedida 1 semana antes do início do tratamento. Se necessário, aumentar gradualmente em 2,5 a 5 mg/semana, até o máximo de 37,5 mg para a via oral e 75 mg para as vias parenterais.

Doença de Crohn

- Dose única de 25 mg/semana, por via intramuscular, por no mínimo 16 semanas; seguir com 15 mg/semana, por via intramuscular, por mais 40 semanas.

Câncer de mama metastático

- Terapia combinada: ciclofosfamida 100 mg/m², por via oral, nos dias 1 a 14 + metotrexato 40 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 8 + fluoruracila 600 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 8. A cada 4 semanas, em até 6 ciclos de tratamento.

Câncer de bexiga

- Terapia combinada: cisplatina 100 mg/m², por via intravenosa, no dia 2 + metotrexato 30 mg/m², por via intravenosa + vimblastina 4 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 8. Em 3 ciclos de 21 dias.

Neoplasma trofoblástico gestacional (coriocarcinoma e mola hidatiforme)

- De 15 a 30 mg/dia, por vias oral e intramuscular, por 5 dias. Os ciclos podem ser repetidos de 3 a 5 vezes em intervalos de no mínimo 1 semana. Ou iniciar com 100 mg/m², por injeção intravenosa em *bolus*, seguidos de 200 mg/m², em infusão intravenosa contínua por 12 horas, seguidos de 4 doses de 15 mg de ácido folínico, a cada 12 horas.

Leucemia linfóide aguda

- Indução e remissão: metotrexato 3,3 mg/m²/dia, por vias oral, intravenosa ou intramuscular + prednisona 60 mg/m²/dia, por via oral.
- Manutenção: 30 mg/m², por vias oral ou intramuscular, por semana, divididos em 2 doses.

Leucemia meníngea

- Dar 12 mg/dia, por via intratecal, a intervalos de 2 a 5 dias, até que a contagem de células no líquido cerebrospinal retorne ao normal; então aplicar uma dose adicional.

Linfomas não-Hodgkin linfoblástico

- Mitoguazona 500 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 e 14 + ifosfamida 1 g/m²/dia, por via intravenosa, nos dias de 1 a 5 + metotrexato 30 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 3 + etoposídeo 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 a 3. Repetir os ciclos a cada 3 semanas por até 1 ano.

Linfoma de Burkitt (estádios I e II)

- De 10 a 25 mg/dia, por via oral, por 4 a 8 dias, em vários ciclos, a intervalos de 7 a 10 dias. Regime CODOX-M (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metotrexato via oral e metotrexato intratecal) alternado com regime IVAC (ifosfamida, mesna, citarabina e metotrexato intratecal).

Linfosarcoma (estádio III)

- De 0,625 a 2,5 mg/kg/dia em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Linfoma primário do sistema nervoso central

- Dar 100 mg/kg, em infusão intravenosa rápida (cerca de 3 horas), a cada 2 semanas, por 2 a 3 ciclos, ou até observar progressão da doença.

Osteossarcoma não-metastático e sarcoma osteogênico

- Ciclos semanais com metotrexato 12 g/m², por infusão intravenosa contínua por 4 horas + doxorrubicina 50 mg/m²/dia, por via intravenosa + cisplatina 100 mg/m²/dia, por via intravenosa + bleomicina 15 U/m², por via intravenosa, duas vezes ao dia + ciclofosfamida 600 mg/m², por via intravenosa, duas vezes no dia + dactinomicina 0,6 mg/m², por via intravenosa, duas vezes ao dia. A dose de metotrexato pode ser aumentada para 15 g/m² nos ciclos subsequentes até que sejam alcançados picos de concentração plasmática de 2.000 micromol/L. Dar ácido folínico, 15 mg, por via oral, a cada 6 horas, até que se completem 10 doses, começando 24 horas após o início da infusão com metotrexato.

Crianças

Artrite reumatóide juvenil pluriarticular

- Dose única de 10 mg/m²/semana, por via oral, ajustando gradualmente até alcançar resposta ótima.

Doença de Crohn

- Dar 17 mg/m², por intramuscular a subcutânea (faixa de 11,9 a 22,5 mg/m²) em combinação com prednisolona 1,12 mg/kg/dia, por via oral (faixa de 0 a 1,6 mg/kg/dia).

Leucemia linfóide aguda

- Indução e remissão: metotrexato 3,3 mg/m²/dia, por via intravenosa e prednisona 60 mg/m²/dia, por via oral, dados por 4 a 6 semanas.
- Manutenção: 30 mg/m², por vias oral ou intramuscular, por semana, divididas em 2 doses.

Leucemia meníngea

- Dar 1 mg/mL, diluído em solução injetável de cloreto de sódio 0,9% livre de conservantes, por via intratecal. Soluções aquosas de metotrexato até 2,5 mg/mL têm sido utilizadas.

Linfomas não-Hodgkin linfoblástico

- Dar 10 mg/m² por via oral ou 1 mg/mL de metotrexato diluídos em solução injetável de cloreto de sódio 0,9% livres de conservantes devem ser administrados por via intratecal. Neste caso, soluções aquosas de metotrexato até 2,5 mg/mL têm sido utilizadas. Regimes de baixas doses de metotrexato (60 a 500 mg/m² IV), ou regimes de altas doses (2,7 a 5 g/m²) em combinação com outros antineoplásicos, podem ser utilizados. Os intervalos de dose irão depender do regime utilizado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- A absorção oral é dose-dependente.
- Quando dado com alimentos, sua absorção é retardada e o pico de concentração, reduzido.
- Metabolismo: hepático e pela microbiota intestinal.
- Excreção: renal (80 a 90%) e biliar (10%).
- Meia-vida de eliminação: 3 a 10 horas (doses menores que 30 mg/m²) e 8 a 15 horas (com doses maiores).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Mielossupressão, anemia, neutropenia.
- Pneumonia intersticial, edema pulmonar, fibrose pulmonar, dor pleurítica.
- Estomatite, diarreia, perda de apetite, náuseas, vômitos, hemorragia gastrointestinal.
- Hepatite, atrofia do fígado, cirrose, fibrose, necrose e insuficiência hepáticas.
- Osteoporose.
- Artralgias.
- Mialgia.
- Irritação ocular, visão obscurecida.
- Precipitação de diabetes melito.
- Hiperuricemia.
- Reações anafiláticas, urticária, vasculite, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, alterações na pigmentação da pele, telangiectasia, necrólise epidérmica tóxica.
- Alopecia.
- Úlcera de pele, erupção cutânea.
- Fotossensibilidade.
- Com a administração intratecal, vertigem, sonolência, mal-estar, cefaléia, alterações no humor.
- Insuficiência renal.
- Hematúria.
- Disúria.
- Supressão das gônadas e infertilidade, distúrbios menstruais, vaginites, impotência, perda da libido.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de metotrexato: sulfonamidas, leflunomida, AINE, fenitoína, penicilinas, doxiciclina, omeprazol, salicilato de bismuto, pirimetamina, probenecida.
- Diminuição de efeito de metotrexato: asparaginase.
- O uso concomitante de metotrexato com vacina contra rotavírus pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina com vírus vivo.
- O uso concomitante de metotrexato com triantereno pode resultar em mielossupressão.
- O uso concomitante de metotrexato com tamoxifeno pode aumentar o risco de tromboembolias.

Orientações ao paciente ⁴

- Orientar para notificar previamente antes de utilizar qualquer outro medicamento.
- Orientar para aumentar a ingestão diária de líquidos.
- Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para, se surgir náusea ou vômito, utilizar antieméticos sem suspender o uso do metotrexato.
- Orientar para evitar imunizações, especialmente contra poliovírus, ou contato com pessoas próximas que receberam a vacina; se necessário, utilizar máscara de proteção.
- Alertar para não se envolver em situações que determinem lesões ou que exponham olhos e mucosas a infecção.
- Evitar o contato com pessoas acometidas de infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sangüíneas.
- Orientar para notificar imediatamente a ocorrência de febre, tosse ou rouquidão, lombalgia, disúria.
- Orientar para a utilização constante de filtros de proteção solar devido ao risco de aparecimento de manchas na pele.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

Formas parenterais

- Armazenar entre 15 e 30 °C, protegido da luz.
- Para uso intravenoso e intramuscular, os diluentes são soluções injetáveis de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, livres de conservantes, até uma concentração de 25 mg/mL de metotrexato base.
- As soluções de uso para altas doses devem ser preparadas somente com solução injetável de glicose 5%.
- Após diluição, a solução de metotrexato mantém-se estável por 24 horas à temperatura ambiente.
- Para uso intratecal, recomendam-se soluções livres de conservantes. O preparo deve ocorrer imediatamente antes da administração. O diluente recomendado é a solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%. A solução diluída não deve ultrapassar a concentração de 1 mg/mL de metotrexato base.
- Alternativamente, o metotrexato para uso intratecal pode ser diluído com solução de Elliott até uma concentração de 2 mg/mL, permanecendo estável em seringas plásticas ou frascos de vidro por 48 horas em temperaturas entre 4 e 23 °C, protegido da luz.
- A solução sem conservantes deve ser utilizada imediatamente após o preparo, e as sobras, descartadas.
- As soluções injetáveis são compatíveis com: ciclofosfamida, citarabina, fluoruracila, cloridrato de hidroxizina, mercaptopurina sódica, cloridrato de ondansetrona, bicarbonato de sódio, cloridrato de vancomicina, sulfato de vincristina.

Formas orais

- Armazenar preferencialmente entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado, protegido da luz. Jamais congelar ou expor a temperaturas superiores a 40 °C.
- Uma solução oral extemporânea de metotrexato pode ser preparada da seguinte maneira:
 - Preparar uma solução diluente (estoque), contendo 250 mL de sacarina 0,05% em essência glicólica de cereja em base aquosa; 20 g de bicarbonato de sódio; água destilada até o volume de 1 L.
 - Obter 1,6 mL da solução injetável de metotrexato de sódio a 25 mg/mL, livre de conservantes; adicionar 20 mL da solução estoque; a concentração final deve estar em 10 mg/5 mL.
 - A estabilidade da solução extemporânea de metotrexato é de até 30 dias, se conservada a 4 °C em frasco de vidro escuro.

ATENÇÃO: soluções injetáveis para uso intratecal não devem possuir conservantes. Cuidados meticulosos devem ser tomados quando metotrexato é utilizado no osteossarcoma. Os efeitos adversos ao metotrexato podem ser potencialmente fatais. Cuidados especiais devem ser tomados com relação a nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, hematológica e gastrointestinal. O uso concomitante de radioterapia pode determinar necrose tissular e osteonecrose. Atenção especial deve ser dada às potenciais interações medicamentosas, uma vez que a maioria delas aumenta a toxicidade do metotrexato.

SULFASSALAZINA

Maria Isabel Fischer

Na Renome 2006: itens 3.3 e 15.7

Apresentação

- Comprimido 500 mg.

Indicações^{1, 2}

- Doenças reumáticas crônicas.
- Colite ulcerativa.
- Doença de Crohn.

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5, 9}

- Hipersensibilidade a sulfassalazina, salicilatos e sulfonamidas.
- Disfunção renal grave.
- Crianças com menos de 2 anos.
- Porfiria.
- Obstrução intestinal ou urinária.

Precauções^{1, 2, 4-6, 9, 11}

- Monitorar funções renal e hepática e contagem sanguínea durante os 3 primeiros meses de tratamento.
- Usar com cautela em pacientes com discrasias sanguíneas, alergias ou asma graves, disfunções hepática e renal (ver apêndice D).
- Doses acima de 4 g/dia estão associadas a aumento no risco de toxicidade.
- Deficiência de G6PD.
- Suplementar com 1 mg/dia de ácido fólico.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B e D, se administrado próximo ao parto (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{1-6, 9}

Adultos

Artrite reumatóide

- Inicialmente 500 mg, por via oral, aumentando 500 mg, a intervalos de 1 semana, até um máximo de 3 g/dia, em doses divididas.

Colite ulcerativa

- Inicial: 1 a 2 g, por via oral, 4 vezes/dia, até a remissão.
- Manutenção: 500 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Doença de Crohn ativa

- De 1 a 2 g, por via oral, 4 vezes/dia, até a remissão.

Crianças 2 a 12 anos

Tratamento de ataque agudo de colite ulcerativa e doença de Crohn ativa

- De 10 a 15 mg/kg, por via oral, 4 a 6 vezes/dia, até ocorrer remissão; dose inicial máxima: 1 g.
- Manutenção: aumentando até dose máxima de 60 mg/kg/dia, por via oral, em doses divididas. Dose máxima de 2 g/dia.

Manutenção da remissão da colite ulcerativa

- De 5 a 7,5 mg/kg, por via oral, 4 a 6 vezes/dia; dose máxima: 500 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 9}

- Início de efeito: 3 a 4 semanas (colite ulcerativa), 9 semanas (artrite reumatóide).
- Pico de concentração sérica: aproximadamente 1,5 a 6 horas.
- Meia-vida de eliminação: 5 a 10 horas.
- Metabolismo: trato intestinal, via flora intestinal.
- Excreção: renal (75% a 91%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5, 9, 12}

- Dor de cabeça.
- Fotossensibilidade.
- *Rash*.
- Anorexia.
- Náusea, vômito, diarreia, desconforto gástrico.
- Oligospermia reversível.
- Dermatite exfoliativa, prurido, necrólise epidérmica, urticária, anafilaxia.
- Alucinações, vertigem, depressão.
- Hepatite.
- Reações tipo doença do soro.
- Anemia macrocítica e macrocitose, anemia megaloblástica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Nefrotoxicidade, proteinúria, cristalúria.
- Infiltrado pulmonar.

Interações medicamentosas ^{1, 9, 10}

- Pode haver aumento do efeito e toxicidade de sulfassalazina com: azatioprina, mercaptopurina.
- Em uso conjunto com sulfassalazina, há risco aumentado de leucopenia e mielossupressão de azatioprina e mercaptopurina.
- Pode ocorrer perda de eficácia de ciclosporina.
- Pode diminuir a biodisponibilidade da digoxina, possivelmente diminuindo o efeito terapêutico.
- Pode aumentar risco de hepatotoxicidade de metotrexato.
- Com tioguanina, há risco aumentado de mielossupressão.
- Pode haver aumento do efeito anticoagulante da varfarina.
- Pode aumentar a meia-vida das sulfoniluréias, ocorrendo hipoglicemia.
- Pode aumentar risco de trombocitopenia com diuréticos tiazídicos.
- Pode antagonizar o efeito antibacteriano das sulfonamidas.

Orientações ao paciente ^{1, 4, 5, 6, 9}

- Orientar para ingerir o medicamento após as refeições ou com alimento para diminuir a irritação gastrointestinal.
- Orientar para ingerir o medicamento com 250 mL de água.
- Alertar para a importância de manter ingestão hídrica adequada.
- Reforçar a importância de manter boa higiene oral, acompanhamento odontológico.
- Alertar para evitar uso de lâmpada ou se expor ao sol sem proteção.
- Alertar que o surgimento de coloração amarelo-alaranjada na urina ou pele não apresenta significado clínico.
- Ressaltar a importância de notificar imediatamente o surgimento de reações de hipersensibilidade.
- Orientar que pode haver período de latência de 4 a 12 semanas.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6, 9}

- Armazenar o medicamento em temperatura ambiente, protegido de luz direta, umidade, calor.

SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA

César Augusto Braum

Na Rename 2006: item 3.3**Apresentação**

- Comprimidos de 400 mg.

Indicações ^{4-6, 13}

- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Artrite reumatóide.
- Porfíria cutânea tardia.
- Erupções polimorfas leves.

Contra-indicações ^{4-6, 13}

- Alterações na retina ou no campo visual anteriormente a terapia com hidroxicloroquina.
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Terapia de longo prazo em crianças.
- Doenças neurológicas graves.

Precauções ^{4-6, 13}

- Cautela em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase.
- Pacientes com psoríase podem apresentar piora do quadro.
- Corticosteróides e/ou antiinflamatórios não esteroideais podem ser administrados concomitantemente com a hidroxicloroquina para o tratamento da artrite reumatóide.
- Insuficiência renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): D.

Esquemas de administração ^{4-6, 13}

- 100 mg de sulfato de hidroxicloroquina correspondem a 77,5 mg de hidroxicloroquina base.
- As doses são expressas em sulfato de hidroxicloroquina.

Adultos e adolescentes*Lúpus eritematoso sistêmico*

- Inicial: 400 mg, por via oral, uma ou duas vezes ao dia, por semanas ou meses, dependendo da resposta do paciente. Caso não haja melhora após 6 meses, suspender a terapia.
- Manutenção: 200 a 400 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Artrite reumatóide

- Inicial: 400 a 600 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 4 a 12 semanas. Caso não haja melhora após 6 meses, suspender a terapia.
- Manutenção: 200 a 400 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Porfíria cutânea tardia

- Dar 200 mg, por via oral, duas vezes por semana.

Erupções polimorfas leves

- Dar 200 mg, por via oral, duas a três vezes por dia, durante 1 mês, seguidos por 200 mg diários.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13}

- Pico de concentração plasmática: 3,2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 40 a 50 dias.
- Metabolismo: hepático (metabólitos ativos).
- Excreção: renal (16% a 25% em forma inalterada) e biliar.

Efeitos adversos ^{4-6, 13}

- Distúrbios cardíacos.
- Pigmentação de pele e mucosas, alopecia, erupções cutâneas, prurido.
- Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, cólicas abdominais.
- Agranulocitose, neutropenia ou trombocitopenia (raro), anemia aplástica.
- Miopatias.
- Dor de cabeça, tontura, irritabilidade, nervosismo, ataxia, convulsões.
- Retinopatia, visão borrada, opacidade corneana, queratinopatia.
- Ototoxicidade (raro).

Interações medicamentosas ^{5, 6}

- Antiinflamatórios não-esteróides podem aumentar o efeito terapêutico de hidroxiquina.
- Uso concomitante com hidroxiquina pode aumentar os níveis plasmáticos do metoprolol.
- Uso concomitante com hidroxiquina pode aumentar os níveis séricos de digoxina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir o medicamento durante as refeições ou com leite para minimizar possíveis irritações gastrintestinais.
- Orientar para notificar o surgimento de alterações oftálmicas, hepáticas ou de qualquer natureza.
- Orientar para a exigência de cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas, devido ao risco de surgir tontura e visão borrada.
- Orientar para a necessidade de acompanhamento oftalmológico se for necessário o uso por longo prazo.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 13}

- Os comprimidos devem ser armazenados em local fechado, em temperatura entre 15 e 30 °C, ao abrigo de umidade e luz.

3.4 Medicamentos utilizados no tratamento da gota

A crise aguda de gota resulta da reação inflamatória induzida por depósitos de cristais de urato de sódio em uma articulação de indivíduos com hiperuricemia. Para reduzir intensidade e duração da dor e perda de função, têm sido preconizados colchicina, antiinflamatórios esteróides e não-esteróides (AINE). Revisão do *Clinical Evidence*¹²⁹ propõe que são desconhecidos os reais benefícios dessas intervenções na gota aguda. Embora muito utilizados, a eficácia dos AINE em reduzir dor e inflamação na crise não está definida, e eles se associam a riscos gastrintestinais aumentados. Também se desconhece se administração intra-articular ou oral de corticosteróides melhora os sintomas da gota aguda.

Embora amplamente usada por muitos anos, não se definiu se colchicina oral melhora os sintomas agudos de gota. Seu emprego é limitado pela alta incidência de efeitos adversos. Revisão Cochrane¹³⁰ de um ensaio clínico, colchicina foi comparada a placebo em pacientes com crise de gota, mostrando 34% de redução de dor (NNT = 3) e 30% de redução de sinais inflamatórios articulares (NNT = 2). Todos os participantes em uso do fármaco apresentaram diarreia e vômitos (NND = 1). Pela eficácia marginal e a alta incidência de efeitos adversos, colchicina vem sendo abandonada, em detrimento dos AINE. Embora não haja estudos comparativos, AINE são mais bem tolerados e têm efeitos terapêuticos mais previsíveis que colchicina. Todos os representantes dos AINE têm eficácia similar. Em pacientes com contra-indicações a AINE, corticosteróides intra-articulares e sistêmicos podem ser administrados. Para prevenir a recorrência das crises em um ano e a gravidade das crises, foram propostos tratamentos por seis meses com alopurinol ou sulfimpirazona, cuja eficácia também não foi determinada. Também se desconhece se colchicina poderia evitar novas crises, mas pode reduzir o risco de uma crise em pessoa que inicia o tratamento com alopurinol¹²⁹. Também não se definiu a eficácia de medidas não-medicamentosas, como redução de peso e da ingestão de álcool e produtos dietéticos com purina para prevenir novos ataques¹²⁹.

Alopurinol interfere nos passos terminais da biossíntese do ácido úrico, por inibição da xantina oxidase. É especialmente usado quando há disfunção renal ou cálculos de urato em que agentes uricosúricos não podem ser empregados. Só é administrado fora dos ataques agudos. As manifestações agudas são tratadas com analgésicos. O tratamento é continuado indefinidamente. Se em seu início ocorrer precipitação de nova crise de gota, não precisa ser suspenso. Não está indicado em hiperuricemia assintomática. Alopurinol continua a ser a terapia mais eficaz em reduzir a uricemia.

Ibuprofeno foi o AINE escolhido por apresentar melhor perfil de efeitos adversos, sobretudo gastrintestinais.

ALOPURINOL

Aline Lins Camargo

Na Rename 2006: item 3.4

Apresentação

- Comprimidos de 100 mg e 300 mg.

Indicações^{1, 2, 4-6}

- Profilaxia da gota.
- Profilaxia de cálculo renal de ácido úrico e oxalato de cálcio associado à hiperuricosúria.
- Profilaxia de hiperuricemia associada à quimioterapia antineoplásica.

Contra-indicações^{1, 4-6}

- Gota aguda.
- Hipersensibilidade ao alopurinol ou qualquer componente da formulação.

Precauções^{1, 2, 4-6}

- Assegurar ingestão adequada de líquidos de 2 a 3 litros/dia.
- Interromper tratamento se ocorrer *rash* cutâneo.
- Insuficiência renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2-6}

Adultos

Profilaxia da gota

- Dose inicial: 100 mg/dia, por via oral, em dose única, preferencialmente após alimentos. Dose máxima: 800 mg/dia.
- Dose de manutenção: 100 a 300 mg/dia, por via oral, fracionados em 2 a 3 doses. Em condições graves: 400 a 600 mg/dia, por via oral, fracionados em 2 a 3 doses.
- Iniciar 2 a 3 semanas após ataque agudo ter sido controlado.
- Terapia com alopurinol deve ser continuada indefinidamente.
- Uso irregular pode levar a aumento dos níveis séricos de uratos.

Profilaxia da hiperuricemia

- De 600 a 800 mg/dia, por via oral; iniciar de 12 horas a 3 dias antes do tratamento para o câncer e continuar por 7 a 10 dias após.

Prevenção de cálculo de oxalato de cálcio recorrente

- De 200 a 300 mg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em duas a três doses. Dose máxima: 300 mg/dose.

Crianças

Profilaxia da hiperuricemia

- De 10 a 20 mg/kg/dia, fracionados em 2 a 3 doses.
- Dose máxima/dia: 400 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Início de efeito: 2 a 3 dias.
- Pico do efeito: 1 a 3 semanas.
- Pico de concentração plasmática: 0,5 a 2 horas.
- Duração de efeito: as concentrações séricas de ácido úrico usualmente retornam aos valores pré-tratamento 1 a 2 semanas após suspensão da terapia.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: oxipurinol).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 3 horas.
- Excreção: renal (76% como oxipurinol, 12% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Prurido, *rash* cutâneo (1,5%), síndrome de Stevens-Johnson (menos frequente).
- Náusea (1,3%), vômitos (1,2%).
- Insuficiência renal (1,2%).
- Vasculite.
- Dor de cabeça.
- Sonolência.
- Alopecia.
- Agranulocitose (menos frequentes), anemia (menos frequentes), anemia aplásica (menos frequentes), trombocitopenia (menos frequentes).
- Mielossupressão (menos frequentes).
- Hepatotoxicidade (menos frequentes).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4, 5}

- Alopurinol aumenta o efeito de: azatioprina, ciclofosfamida, mercaptopurina, clorpropamida, anticoagulantes orais, vidarabina, ciclosporina.
- Aumento das reações de hipersensibilidade com: inibidores da enzima convertora de angiotensina, ampicilina, amoxicilina.
- Hidróxido de alumínio pode reduzir a efetividade do alopurinol.
- Vitamina C aumenta a formação de cálculo devido à acidificação urinária.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Evitar ingestão de bebidas alcoólicas e de alimentos ricos em purina como anchovas, sardinhas, fígado, rim, lentilha.

- Orientar para tomar o medicamento após as refeições para evitar desconforto estomacal.
- Reforçar a necessidade da ingestão hídrica abundante, cerca de 10 a 12 copos de líquidos por dia.
- Pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Os comprimidos devem ser armazenados em frascos bem fechados, à temperatura entre 15 a 30 °C, em locais secos e protegidos da luz.
- Preparação extemporânea: triturar comprimidos para fazer uma suspensão a 5 mg/mL em xarope simples; estável por 14 dias sob refrigeração.

IBUPROFENO

(ver página 104)

4 ANTIALÉRGICOS E MEDICAMENTOS
USADOS EM ANAFILAXIA

4	ANTIALÉRGICOS E MEDICAMENTOS USADOS	
	EM ANAFILAXIA	155
	cloridrato de prometazina	158
	fosfato sódico de prednisolona	160
	cloridrato de epinefrina ou hemitartrato de epinefrina .	160
	loratadina	162
	maleato de dexclorfeniramina	163
	prednisona	165
	succinato sódico de hidrocortisona	165

4 ANTIALÉRGICOS E MEDICAMENTOS USADOS EM ANAFILAXIA

Lenita Wannmacher

Várias são as entidades clínicas com substrato alérgico, tais como rinoconjuntivite alérgica, asma alérgica (extrínseca), dermatite atópica, urticária e angioedema, anafilaxia e alergia a medicamentos (ácido acetilsalicílico e outros AINE, penicilinas, anfotericina B, polimixina B, morfina, contrastes radiológicos, heparina, bloqueadores neuromusculares periféricos e muitos outros), alimentos, vacinas, produtos do sangue, picadas de insetos e poluentes ambientais. A variável gravidade afeta morbidade, mortalidade e qualidade de vida, em diferentes graus. Em termos epidemiológicos, a alergia tem proporções de problema de saúde pública. As alergias se classificam pela rapidez com que se instalam após o contato com o alérgeno, apresentando manifestações clínicas variáveis (ver quadro 9)¹³².

Quadro 9. Classificação e caracterização das reações alérgicas

Reação alérgica	Início (horas)	Manifestações
Imediatas	0-1	Anafilaxia; hipotensão ou choque; angioedema (inclusive de laringe); urticária; broncoespasmo.
Aceleradas	1-72	Urticária; angioedema (inclusive de laringe); broncoespasmo.
Tardias	> 72	Erupções morbiliformes; urticária-angioedema; nefrite intersticial; anemia hemolítica; neutropenia; trombocitopenia; doença do soro; síndrome de Stevens-Johnson; artralgia; febre (isolada); dermatites; vasculite de hipersensibilidade; infiltrado pulmonar.

Várias são as substâncias endógenas envolvidas na alergia: histamina, substância lenta da reação anafilática, leucotrienos etc. A anafilaxia (choque histamínico ou anafilático) e outras formas de alergia de tipo imediato, mediadas por IgE (reações anafilactóides), devem-se à liberação maciça de histamina, levando a vasodilatação e broncoconstrição marcadas.

Para controle das alergias, propõem-se medidas não-medicamentosas (redução de exposição aos alérgenos), fundamentalmente preventivas, e medicamentosas, imunoterapia e cirurgia¹³².

A classificação dos medicamentos antialérgicos é mostrada no Quadro 10¹³², incluindo antagonistas específicos das substâncias indutoras e seus antagonistas fisiológicos, direcionados ao controle das manifestações clínicas por eles acarretadas.

Quadro 10. Classificação dos medicamentos antialérgicos

Antagonistas dos receptores H₁ (anti-histamínicos propriamente ditos): prometazina, dexclorfeniramina, loratadina.

Estabilizadores de membrana de mastócitos: cromoglicato e nedocromila.

Vasoconstritores e descongestionantes (agonistas alfa-adrenérgicos): epinefrina, efedrina, fenilefrina.

Glicocorticóides: prednisona, beclometasona, hidrocortisona.

Anticolinérgicos: brometo de ipratrópio.

Antileucotrienos: montelucaste, zafirlucaste.

Antagonistas histamínicos¹³³

Os anti-histamínicos clássicos bloqueiam receptores H_1 que estão envolvidos na resposta imune. Têm utilidade em manejo de reações de hipersensibilidade imediata e no antagonismo aos efeitos de histamina anormalmente elevada no organismo. Sua ação preventiva é mais marcada que a curativa. Essa última é limitada, pois grandes quantidades de histamina já foram liberadas (aumento do agonista nos receptores) quando o processo alérgico já se instalou e também porque estímulos antigênicos desencadeiam reações não mediadas por histamina. Além disso, as limitações de dosagem impedem que se atinjam altas concentrações no receptor, necessárias para competir com a histamina já liberada. Os anti-histamínicos H_1 são classificados de acordo com sua seletividade. Os menos seletivos (prometazina, hidroxizina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, cetotifeno, dimenidrinato, difenidramina, ciproptadina) caracterizam-se por apresentar sedação e efeitos anticolinérgicos e orexígenos, muitas vezes limitantes do uso clínico. Os novos anti-histamínicos (cetirizina, loratadina, mizolastina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, desloratadina) têm maior seletividade e menos efeitos adversos. Em altas doses, alguns antagonistas, como loratadina, também exercem inibição não-competitiva¹³⁴. Existem antagonistas H_1 para uso tópico e sistêmico. Embora os vários representantes sejam equivalentes terapêuticamente, os pacientes têm respostas individuais diversas aos antagonistas.

Outros antagonistas histamínicos são cromoglicato e nedocromila que impedem liberação de histamina e outros autácóides (inclusive leucotrienos) de mastócitos pulmonares e de outras localizações durante reações alérgicas imediatas (mediadas por IgE). Respostas induzidas por compostos estimuladores da secreção de histamina também são inibidas. A utilização de cromoglicato no tratamento de manutenção de asma brônquica persistente em crianças não mais persiste nos dias atuais, pela maior eficácia e aceitável segurança de corticóides inalantes neste contexto. Ainda é usado em rinite alérgica, alergias oculares e conjuntivite papilar gigante decorrente do uso de lentes de contato.

Vasoconstritores e descongestionantes¹³²

Nos processos alérgicos liberam-se substâncias vasoativas que causam vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, edema e congestão. Para se contrapor a esses efeitos, empregam-se agonistas alfa-adrenérgicos tópicos e sistêmicos (epinefrina, pseudoefedrina, fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tetraidrozolina, xilometazolina) que causam vasoconstrição. Com isso diminuem congestão e obstrução nasais, edema de mucosa brônquica, secreções nasais e brônquicas, prurido e eritema em pele e mucosas, além de se contraporem à hipotensão das reações anafiláticas.

Corticosteróides¹³²

O componente inflamatório está presente nos processos alérgicos, pelo que os glicocorticóides são os mais eficazes antialérgicos existentes, admitindo várias vias de administração (respiratória, oral, intramuscular, intravenosa) e preparações farmacêuticas (cremes, pomadas, colírios, aerossóis, soluções para usos sistêmico e tópico). Em alguns casos de rinite alérgica podem ser injetados diretamente na submucosa dos cornetos nasais. Causam vasoconstrição, diminuem permeabilidade capilar e resposta à estimulação colinérgica. Diferentes representantes são usados, na dependência de sítio da alergia (de acordo com as formas farmacêuticas disponíveis), gravidade do processo e duração do tratamento (agudo ou crônico). Os corticóides tópicos, quando cabíveis, são preferidos aos sistêmicos, pela menor indução de efeitos adversos.

Anticolinérgicos¹³⁵

Brometo de ipratrópio é anticolinérgico (parassimpaticolítico antinuscarínico) com efeito broncodilatador, utilizado principalmente em asma e bronquite crônica (ver item 16.1, página 691). Também é utilizado em alguns casos de rinite crônica, atuando somente sobre a rinorréia, já que o estímulo para a hipersecreção das glândulas da submucosa do nariz é predominantemente colinérgico.

Antagonistas dos leucotrienos¹³⁵

Antileucotrienos foram preconizados em rinite alérgica e asma brônquica. Bloqueiam os efeitos de leucotrienos cisteínicos que estão envolvidos na congestão nasal durante a fase tardia da resposta alérgica, mas não parecem influir em rinorréia, prurido e espirros, o que compromete sua ação na rinite alérgica. Na asma persistente leve e moderada, não se mostraram mais eficazes que corticosteróides de inalação, pelo que são considerados apenas como medicamentos coadjuvantes.

Epinefrina, por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea, é medida salvadora em choque anafilático, angioedema, laringoespasma, broncoespasmo e hipotensão, pois reverte os sintomas por sua ação vasoconstritora. Deve ser coadjuvada por outras medidas de suporte (fluidos, oxigênio), e seguida de corticosteróides e anti-histamínicos.

Dexclorfeniramina é antagonista H_1 , menos sedativa, mas que ainda possui a propriedade de penetrar no SNC, pelo que, além de seus efeitos antialérgicos, pode ser usada para diminuir a ansiedade em crianças e idosos.

Loratadina mantém a atividade anti- H_1 , mas apresenta menos sedação e menos efeitos anticolinérgicos que representantes mais antigos, por isso induzindo mais adesão a tratamento^{2, 132, 136}. Mostra benefício definido em urticária crônica e benefício provável em rinoconjuntivite alérgica, anafilaxia e reações anafilatóides, dermatite atópica, prurido na gravidez, cinetose e vertigem¹³⁶. Por ter meia-vida longa, pode ser administrada uma vez ao dia. Em relação a outros representantes piperidínicos, tem a vantagem de não induzir arritmias cardíacas e de ter custo de tratamento mais acessível.

Prometazina é antagonista H_1 , deixado só em solução injetável por ser fármaco muito sedativo. Sua formulação oral foi suprimida porque outros antialérgicos orais causam menos sedação, efeito considerado adverso nesta indicação. A solução injetável também pode ser usada como hipno-sedativa em pacientes suscetíveis à dependência física com benzodiazepínicos e no controle da agitação psicomotora dos quadros psicóticos. Ainda pode ser usado em êmese, principalmente em quadros graves de cinetose.

Beclometasona é usada por via respiratória, sendo o agente de escolha no tratamento intercrises de asma brônquica persistente (ver item 3.2, página 123). A melhoria dos sintomas ocorre cerca de três a sete dias após início do tratamento. Apresenta a mesma eficácia que budesonida e fluticasona, administradas pela mesma via². Causa menos efeitos adversos do que o uso sistêmico. Devem-se evitar altas doses por inalação. Em solução nasal, também é eficaz em rinite alérgica¹³⁷.

Hidrocortisona é corticosteróide de ação curta, com propriedades antiinflamatória e imunossupressora, usado intravenosamente em situações alérgicas agudas e graves e topicamente em afecções dermatológicas (ver item 3.2, página 123).

Prednisona é corticosteróide de ação intermediária, com propriedades antiinflamatória e imunossupressora, sendo preferencialmente usada em tratamentos prolongados, pelo menor potencial de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (ver item 3.2, página 123).

Prednisolona é corticosteróide de ação intermediária, com propriedades antiinflamatória e imunossupressora, selecionado em forma líquida para uso em crianças com dificuldade de ingerir comprimidos de prednisona (ver item 3.2, página 123).

CLORIDRATO DE PROMETAZINA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: item 4

Apresentação

- Solução injetável 25 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4-6}

- Tratamento de cinetose.
- Anafilaxia (adjuvante).

Contra-indicações^{1, 4-6}

- Hipersensibilidade ao fármaco e a sulfitos (ampolas contêm metabissulfito).
- Injeção subcutânea ou intra-arterial.
- Crianças com menos de 2 anos.

Precauções¹⁻⁵

- Devido aos efeitos anticolinérgicos, cautela em pacientes com hipertrofia prostática, retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica estenosante, obstrução piloro-duodenal.
- Cautela em pacientes com convulsões, depressão da medula óssea, disfunção hepática (ver apêndice C) e renal, doença cardiovascular.
- Crianças e idosos apresentam maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos e sobre o sistema nervoso central, podendo ocorrer reação paradoxal.
- A pressão arterial dos pacientes deve ser monitorada.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 4-6}

- Não deve ser administrado em concentrações acima de 25 mg/mL e em velocidade superior a 25 mg/minuto.
- A administração intravenosa deve ser feita em veia calibrosa, nunca em mão ou pulso.

Adultos

Cinetose (como antiemético)

- De 12,5 a 25 mg, em injeção intramuscular profunda ou injeção intravenosa lenta (diluído para 2,5 mg/mL), a intervalos de 4 horas.

Anafilaxia

- Dar 25 mg, por via intramuscular ou intravenosa, a intervalos de 2 horas.

Idosos

Ambas as indicações

- De 6,25 a 12,5 mg, por via intravenosa, iniciar pela dose mais baixa que produza efeito desejado.

Crianças

Ambas as indicações

- De 5 a 10 anos: 6,25 a 12,5 mg, por injeção intramuscular profunda, iniciar pela dose mais baixa que produza efeito desejado.
- Dose máxima: 0,5 mg/kg/dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Início de efeito: 20 minutos (intramuscular), 3 a 5 minutos (intravenosa).
- Pico de concentração plasmática: 2 a 3 horas.
- Duração de efeito: 4 a 6 horas.

- Meia-vida: 7 a 15 horas.
- Metabolismo: hepática.
- Excreção: renal e biliar.

Efeitos adversos¹⁻⁶

- Sonolência, vertigem, cefaléia, confusão, debilidade psicomotora, convulsões, efeitos extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna.
- Retenção urinária.
- Visão borrada.
- Reações de hipersensibilidade, fotossensibilidade.
- Distúrbios sangüíneos.
- Efeitos cardiovasculares.
- Distúrbios gastrintestinais, icterícia, xerostomia.
- Depressão respiratória.

Interações medicamentosas^{5,6}

- Potencialização dos efeitos sedativos: opióides, fenotiazinas, barbitúricos, álcool, antidepressivos, anticonvulsivantes e outros depressores do sistema nervoso central.
- Alterações eletrocardiográficas com: fluoroquinolonas, isradipino, octreotida, pentamidina.
- Tramadol aumenta o risco de convulsões.
- Em uso simultâneo com lítio, podem ocorrer fraqueza, discinesias, sintomas extrapiramidais, encefalopatia e dano ao cérebro.

Orientações aos pacientes^{4,5}

- Alertar para suspender o uso e notificar imediatamente caso haja sintomas de síndrome neuroléptica maligna (rigidez muscular, taquicardia, perda do controle da bexiga e depressão respiratória (lábios ou pele pálidos, respiração ofegante ou lenta).
- A administração com alimentos, água ou leite reduz a irritação gástrica e a xerostomia.
- Recomendar a ingestão de maior quantidade de líquidos para reduzir possibilidade de ocorrer constipação e retenção urinária.
- Orientar para a interrupção do uso 2 dias antes de realizar testes cutâneos de alergia, devido à possibilidade de obtenção de resultados falso-negativos.
- Pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.
- Recomendar o uso de protetor solar devido ao risco de fotossensibilização.
- Reforçar, especialmente a crianças e idosos, a importância de notificar comportamento e reações características de efeitos antimuscarínicos e ototóxicos.
- Alertar para observar lactentes, devido ao risco de sedação.
- Reforçar a importância de evitar bebidas alcoólicas e outros depressores durante o uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos^{4,5}

- Deve-se armazenar a temperatura entre 15 e 30 °C.
- Manter ao abrigo de umidade e luz, em recipiente bem fechado.
- Não congelar.
- Não utilizar se estiver com a coloração alterada ou se houver precipitação.
- Incompatibilidades em solução: alopurinol, gliconato de cálcio, cetorolaco, substâncias alcalinas, aminofilina, barbitúricos, benzilpenicilina, cefmetazol, carbenicilina, cloranfenicol, clorotiazida, cefoperazona, cefotetana, dimenidrinato, heparina, succinato sódico de hidrocortisona, metilicina, morfina, nalbufina.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

(ver página 129)

CLORIDRATO DE EPINEFRINA OU HEMITARTARATO DE EPINEFRINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: itens 4 e 13.6

Apresentação

- Solução injetável 1 mg/mL (1.000 microgramas/mL).
(os dois sais de epinefrina selecionados na Rename 2006 são intercambiáveis).

Indicações⁵

- Reação anafilática.
- Choque cardiovascular.
- Asma aguda.
- Parada cardíaca.

Contra-indicações⁵

- Hipersensibilidade a aminas simpatomiméticas.
- Arritmias cardíacas.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Uso de inibidor de MAO dentro das 2 semanas anteriores ao início do tratamento.

Precauções^{1, 5, 138}

- Cuidado em pacientes idosos ou com doença cardíaca, hipertensão, arritmias, doença cerebrovascular, hipertireoidismo, diabetes melito, doença de Parkinson.
- Pacientes fazendo uso de inibidor de MAO devem suspender o mesmo em pelo menos 14 dias antes do início da terapia com epinefrina.
- Alguns produtos contêm sulfitos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 2, 4, 5}

- De acordo com a via de administração e indicação podem ser utilizadas diferentes diluições.
- A diluição se faz em solução de glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%.
- A velocidade de infusão deve ser lenta.

Adultos

Reação anafilática

- De 0,3 a 0,5 mg, por via intramuscular ou subcutânea, a cada 15 a 20 minutos, anterolateral (avaliar aspecto anterolateral da coxa e tamponar a solução caso necessário).
- A dose pode ser repetida se a reação persistir.

Choque cardiovascular

- Dar 1 mg via intravenosa, se necessário, repetir em intervalos de 3 a 5 minutos.
- Pode ser administrado por infusão contínua na dose de 1 mg diluído em 250 a 500 mL de solução de glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9% a uma razão de 1 micrograma/minuto, caso necessário, ajustar a dose de acordo com o efeito (até 2 a 10 microgramas/minuto).
- Se a via intravenosa não puder ser utilizada, o medicamento pode ser administrado via tubo endotraqueal na dose de 2 a 2,5 mg.

Asma aguda

- De 0,1 a 0,5 mg, por via subcutânea, a cada 10 a 15 minutos (máximo de 3 doses). Solução 1 mg/mL.

Parada cardíaca

- Dar 1 mg, por via intravenosa, a cada 3 a 5 minutos.

Crianças

Reação anafilática

Via intramuscular (a dose pode ser repetida, se necessário, a intervalos de 5 minutos de acordo com a resposta)

- Menores de 6 meses: 50 microgramas (0,05 mL de uma solução 1 mg/mL).
- De 6 meses a 6 anos: 120 microgramas (0,12 mL de uma solução 1 mg/mL).
- De 6 a 12 anos: 250 microgramas (0,25 mL de uma solução 1 mg/mL).

Via intravenosa (injeção lenta ou infusão, dadas por vários minutos, parar quando a resposta for obtida):

- De 0 a 12 anos: 10 microgramas/kg (0,1 mL/kg, da diluição a 1:10 preparada a partir da solução 1 mg/mL).

Choque cardiovascular:

- Dar 100 nanogramas/kg/minuto, por infusão intravenosa; velocidade ajustada de acordo com a resposta. Dose máxima: 1,5 microgramas. Diluir a solução injetável em glicose a 5% ou salina 0,9%, administrando por cateter venoso. Proteger da luz.

Asma aguda

- Dar 10 microgramas/kg/dose (0,01 mL/kg de uma solução 1 mg/mL, por via subcutânea. O volume máximo é de 0,4 a 0,5 mL. Podem ser administradas até 4 doses adicionais, a cada 15 a 20 minutos, se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Início da ação: imediata (intravenosa), 5 a 10 minutos (subcutânea), 1 minuto (respiratória).
- Duração da ação: 1 a 2 minutos.
- Meia-vida: 1 minuto.
- Metabolismo: inativação por enzimas plasmáticas e teciduais.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Arritmia cardíaca, taquicardia, palpitação, crise hipertensiva, extremidades frias.
- Edema pulmonar.
- Risco de hemorragia cerebral.
- Palidez, sudorese.
- Náusea, vômito.
- Ansiedade, tremor, tontura, cefaléia.
- Hiperglicemia.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento do efeito da epinefrina por anestésicos gerais halogenados, alfa e betabloqueadores adrenérgicos, entacapona, antidepressivos tricíclicos e agentes simpatomiméticos, inibidores da MAO.
- Diminuição de efeito de epinefrina por: betabloqueadores adrenérgicos, metildopa, clorpromazina.
- Uso concomitante com betabloqueadores adrenérgicos pode resultar em hipertensão e bradicardia reflexa.
- Pode aumentar as concentrações plasmáticas de morfina.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 4, 5}

- A solução injetável é sensível à luz e deve ser armazenada em recipiente resistente à luz. Armazenar a temperatura de 15 a 25 °C. Não congelar.
- Não administrar se a solução estiver rosada, marrom ou escurecida ou se houver precipitado.
- A presença de metabissulfito de sódio no produto injetável não deve impedir a administração do mesmo em casos de emergência ou situações alérgicas graves.
- É incompatível com bicarbonato e soluções alcalinas.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta número elevado de incompatibilidades. Por isso recomenda-se não misturá-lo com outros medicamentos em solução.

LORATADINA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: item 4**Apresentações**

- Comprimido 10 mg.
- Xarope 1 mg/mL.

Indicação ²⁻⁶

- Alívio de sintomas de alergia.

Contra-indicações ²⁻⁵

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Porfíria.
- Recém-nascidos e prematuros.

Precauções ²⁻⁶

- Devido aos efeitos anticolinérgicos, cautela em pacientes com hipertrofia prostática, retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica estenosante, obstrução piloro-duodenal.
- Cautela em pacientes com convulsões, depressão da medula óssea, disfunção hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D), doença cardiovascular.
- Crianças e idosos apresentam maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos e sobre o sistema nervoso central, podendo ocorrer reação paradoxal.
- Não há evidência de eficácia e segurança em crianças com menos de 2 anos.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ²⁻⁶**Adultos e crianças a partir de 6 anos**

- Dar 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Crianças com 2-5 anos

- Dar 5 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Diminuição da função renal (depuração de creatinina endógena inferior a 30 mL/minuto) e disfunção hepática.
- Dar 10 mg, em dias alternados (adultos).
- Dar 5 mg, em dias alternados (crianças entre 2 a 5 anos).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- A ingestão concomitante de alimentos pode aumentar a absorção em 40%.
- A ingestão deve ser em jejum em caso de disfunção hepática.
- Em idosos, a taxa de absorção e o pico plasmático são cerca de 55% maiores do que em jovens.

- Início de efeito: 1 a 3 horas.
- Pico de efeito: 8 a 12 horas.
- Duração de efeito: 24 horas.
- Meia-vida: 8,4 horas.
- Biotransformação: hepática.
- Excreção: urinária e fecal.

Efeitos adversos ¹⁻⁶

- Sonolência, cefaléia, confusão, convulsões, efeitos extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna, vertigem.
- Tremor.
- Debilidade psicomotora.
- Retenção urinária.
- Visão borrada.
- Reações de hipersensibilidade, dermatite de contato, *rash* cutâneo.
- Icterícia.
- Distúrbios sangüíneos.
- Efeitos cardiovasculares, hipotensão.
- Distúrbios gastrintestinais, ressecamento da boca.
- Depressão respiratória.
- Fotossensibilidade.
- Disfunção hepática.
- Ototoxicidade.

Interações medicamentosas ⁵

- Amiodarona: recomenda-se realização de eletrocardiograma antes e após a primeira dose. Se for observado prolongamento do intervalo QT, deve-se interromper o uso da loratadina e monitorizar o ritmo cardíaco.

Orientações aos pacientes ⁴

- A administração com alimentos, água ou leite reduz a irritação gástrica e a xerostomia.
- Recomendar a interrupção do uso uma semana antes da realização de testes de pele com alérgenos, pois podem ocorrer resultados falso-negativos.
- Recomendar a ingestão de maior quantidade de líquidos para reduzir possibilidade de ocorrer constipação e retenção urinária.
- Reforçar, especialmente a crianças e idosos, a importância de notificar comportamento e reações características de efeitos antimuscarínicos e ototóxicos.
- Alertar para observar lactentes, devido ao risco de sedação.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Deve-se armazenar a temperatura entre 2 e 30 °C.
- Manter em recipiente bem fechado, longe de calor e luz direta.
- Não congelar (xarope).

MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: item 4

Apresentações

- Comprimido 2 mg.
- Solução oral ou xarope 0,4 mg/mL.

Indicações ¹⁻⁶

- Alívio dos sintomas de alergia.
- Coadjuvante no tratamento de reações anafiláticas.

Contra-indicações ³⁻⁵

- Hipersensibilidade a qualquer anti-histamínico.
- Crianças menores de 2 anos, principalmente neonatos.
- Uso concomitante com inibidores da *monoamino oxidase* e anticoagulantes.

Precauções ¹⁻⁵

- Devido aos efeitos anticolinérgicos, cautela em pacientes com hipertrofia prostática, retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica estenosante, obstrução piloroduodenal.
- Cautela em pacientes com convulsões, depressão da medula óssea, disfunção hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D), doença cardiovascular.
- Crianças e idosos apresentam maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos e sobre o sistema nervoso central, podendo ocorrer reação paradoxal.
- A pressão arterial dos pacientes deve ser monitorizada.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ⁴⁻⁶**Adultos**

- Dar 2 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 12 mg/dia.

Crianças

- De 2 a 5 anos: 0,5 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 3 mg/dia.
- De 6 a 11 anos: 1 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 6 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Início de efeito: 15 a 60 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 6 horas.
- Duração de efeito: 4 a 8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 14 a 25 horas.
- Metabolismo: hepática.
- Excreção: renal (50%) e fecal (1%).

Efeitos adversos ¹⁻⁷

- Sonolência, confusão, cefaléia, convulsões, efeitos extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna, vertigem, tremor.
- Xerostomia.
- Debilidade psicomotora.
- Retenção urinária.
- Visão borrada.
- Reações de hipersensibilidade, *rash* cutâneo.
- Icterícia.
- Fotossensibilidade.
- Distúrbios sangüíneos.
- Efeitos cardiovasculares, hipotensão.
- Distúrbios gastrintestinais.
- Ressecamento da boca.
- Depressão respiratória.
- Dermatite de contato.
- Disfunção hepática.
- Ototoxicidade.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4, 5}

- Potencialização dos efeitos sedativos: opióides, fenotiazinas, barbitúricos, álcool, antidepressivos, anticonvulsivantes e outros depressores do sistema nervoso central.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- A administração com alimentos, água ou leite reduz a irritação gástrica e a xerostomia.
- Recomendar a ingestão de maior quantidade de líquidos para reduzir possibilidade de ocorrer constipação e retenção urinária.
- Orientar para a interrupção do uso 2 dias antes de realizar testes cutâneos com alérgenos, devido à possibilidade de obtenção de resultados falso-negativos.
- Pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.
- Recomendar o uso de protetor solar devido ao risco de fotossensibilização.
- Reforçar, especialmente a crianças e idosos, a importância de notificar comportamento e reações características de efeitos antimuscarínicos e ototóxicos.
- Alertar para observar lactentes, devido ao risco de sedação.
- Reforçar a importância de evitar bebidas alcoólicas e outros depressores durante o uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- Deve-se armazenar a temperatura entre 15 a 30 °C.
- Manter ao abrigo de umidade e luz, em recipiente bem fechado.
- Proteger de congelamento (xarope).

PREDNISONA

(ver página 133)

SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA

(ver página 135)

5	ANTIINFECTANTES	171
5.1	Antibacterianos	171
5.1.1	Penicilinas	172
	amoxicilina	173
	amoxicilina + clavulanato de potássio	174
	ampicilina sódica	176
	benzilpenicilina benzatina	178
	benzilpenicilina potássica	179
	benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica	181
	oxacilina sódica	182
5.1.2	Carbapenênicos	184
	imipeném + cilastatina sódica	184
5.1.3	Cefalosporinas	186
	cefalexina sódica ou cloridrato de cefalexina	187
	cefalotina sódica	188
	cefazolina sódica	190
	cefotaxima	191
	ceftazidima	191
	ceftriaxona sódica	192
5.1.4	Aminoglicosídeos	194
	sulfato de amicacina	195
	sulfato de gentamicina	197
5.1.5	Sulfonamídeos e anti-sépticos urinários	199
	nitrofurantoína	200
	sulfadiazina	202
	sulfametoxazol + trimetoprima	204
5.1.6	Macrolídeos	206
	azitromicina	208
	claritromicina	209
	estearato de eritromicina	210
5.1.7	Fluorquinolonas	211
	cloridrato de ciprofloxacino	212
5.1.8	Glicopeptídios	214
	cloridrato de vancomicina	215
5.1.9	Lincosamidas	216
	fosfato de clindamicina e cloridrato de clindamicina	217
5.1.10	Tetraciclina	219
	cloridrato de doxiciclina	219
5.1.11	Anfenicóis	221
	cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol e succinato sódico de cloranfenicol	221
5.1.12	Outros	223
	metronidazol	223
5.1.13	Medicamentos para tratamento de tracoma	225
	azitromicina	226
	cloridrato de doxiciclina	226
	cloridrato de tetraciclina	226
5.1.14	Medicamentos para tratamento de peste	227
	cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, succinato de cloranfenicol	227
	cloridrato de doxiciclina	227
	sulfato de estreptomicina	227

	sulfato de gentamicina	229
5.1.15	Medicamentos para tratamento de tuberculose	229
	cloridrato de etambutol	231
	etionamida	232
	isoniazida	233
	isoniazida + rifampicina	235
	pirazinamida	238
	rifampicina	239
	sulfato de estreptomicina	242
5.1.16	Medicamentos para tratamento de hanseníase	
	242	
	clofazimina	242
	cloridrato de minociclina	243
	dapsona	245
	ofloxacino	247
	rifampicina	248
5.2	Antifúngicos	248
5.2.1	Antifúngicos sistêmicos	251
	anfotericina B	252
	fluconazol	254
	itraconazol	257
5.2.2	Antifúngicos tópicos	259
	cetoconazol	259
	nistatina	260
	nittrato de miconazol	261
5.3	Medicamentos usados em pneumocistose	262
	cloridrato de clindamicina	263
	difosfato de primaquina	263
	isetionato de pentamidina	264
	sulfametoxazol + trimetoprima	266
5.4	Antivirais	266
5.4.1	Inibidores da polimerase viral	266
	aciclovir e aciclovir sódico	268
	ganciclovir sódico	269
5.4.2	Anti-retrovirais	271
5.4.2.1	Inibidores de transcriptase reversa	
	análogos de nucleosídeo	272
	sulfato de abacavir	273
	didanosina	275
	lamivudina	276
	zidovudina	278
	zidovudina + lamivudina	279
5.4.2.2	Inibidores de transcriptase reversa	
	não-análogos de nucleosídeo	280
	efavirenz	281
	nevirapina	283
5.4.2.3	Inibidor de transcriptase reversa	
	análogo de nucleotídeo	284
	fumarato de tenofovir desoproxila	285
5.4.2.4	Inibidores de protease	286
	lopinavir + ritonavir	287
	mesilato de saquinavir	289
	mesilato de nelfinavir	290

	ritonavir	292
	sulfato de atazanavir	293
5.5	Antiparasitários	295
5.5.1	Anti-helmínticos	295
	albendazol	296
	citrato de dietilcarbamazina	297
	ivermectina	299
	mebendazol	300
	praziquantel	301
	tiabendazol	302
5.5.2	Antiprotozoários	304
5.5.2.1	Amebicida, giardicida e tricomonicida. 304	
	metronidazol	304
5.5.2.2	Antimaláricos	304
	arteméter	306
	artesunato de sódio	307
	cloridrato de clindamicina	308
	cloridrato de doxiciclina	308
	cloridrato de mefloquina	309
	difosfato de cloroquina e sulfato de cloroquina	310
	difosfato de primaquina	312
	sulfato de quinina e dicloridrato de quinina	314
5.5.2.3	Medicamentos contra toxoplasmose e adjuvantes	315
	cloridrato de clindamicina e fosfato de clindamicina	316
	espiramicina	317
	folinato de cálcio	318
	pirimetamina	318
	sulfadiazina	319
5.5.2.4	Medicamentos contra tripanossomíase	319
	benznidazol	320
5.5.2.5	Medicamentos contra leishmaníase	320
	anfotericina B	321
	antimoniato de meglumina	321
	isetionato de pentamidina	322
5.5.2.6	Medicamentos contra filaríase	322
	citrato de dietilcarbamazina	322
	ivermectina	323
5.6	Anti-sépticos, desinfetantes e esterilizantes	323
	álcool etílico	324
	gliconato de clorexidina	325
	glutaral	326
	hipoclorito de sódio	327
	iodopovidona	328
	permanganato de potássio	329

5 ANTIINFECTANTES

Lenita Wannmacher

5.1 Antibacterianos

O uso de antibióticos, tanto hospitalar quanto ambulatorial, é fortemente influenciado por fatores culturais e econômicos, além de seguir as considerações microbiológicas. Muitos desses fatores favorecem o uso abusivo e irracional de antibióticos¹³⁹. A prevalência das infecções e o conseqüente consumo dos medicamentos para tratá-las acarretam muitos erros de prescrição, relacionados à incerteza diagnóstica e desconhecimento farmacológico. Há problemas de indicação, seleção e prescrição de antimicrobianos. Há ainda o uso de antibióticos como medicamentos sintomáticos. É comum o não reconhecimento de que antimicrobianos são medicamentos específicos e, portanto, só eficazes para determinados agentes infecciosos.

A racionalidade biológica do uso de antimicrobianos é sustentada por sua eficácia *in vitro*, pressupondo-se que se reproduza em pacientes, até mesmo antes de esses adquirirem uma infecção (antibioticoprofilaxia). Eficácia microbiológica corresponde à capacidade de um antibacteriano eliminar (efeito bactericida) ou inibir a multiplicação das bactérias (efeito bacteriostático). Medem-se essas propriedades mediante indicadores – concentração bactericida mínima e concentração inibitória mínima – obtidos por meio de métodos microbiológicos¹³⁹. Acredita-se existir correlação entre eficácia em laboratório e resposta clínica. No entanto, quer para objetivos individuais, quer para avaliação epidemiológica, eficácia microbiológica constitui somente indicador na decisão de escolher antimicrobianos. Pode haver maior atividade *in vivo*, devido à obtenção de concentrações mais elevadas em determinados fluidos orgânicos e à presença de defesas do hospedeiro. Menor atividade *in vivo* ocorre por existência de barreiras à chegada do antimicrobiano ao sítio da infecção, acúmulo de secreções, condições variadas de pH do meio, entre outras. Por isso, a avaliação dos antimicrobianos requer investigação comparativa nos pacientes com a doença que se quer tratar. Assim, ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas têm proliferado na última década, enfocando a utilidade dos antimicrobianos em diferentes doenças infecciosas. Lamentavelmente, não há sugestão de que as evidências construídas influenciem a prática médica¹⁴⁰, mostrando que os profissionais não acessam as informações baseadas em evidências¹⁴¹. Na questão dos antibióticos, as evidências podem diferir em áreas geográficas diferentes, de acordo com diversificados padrões de sensibilidade e resistência locais.

A rápida emergência de resistência adquirida constitui preocupação mundial, sendo objeto das mais atuais publicações sobre antimicrobianos¹⁴². Estes constituem os únicos medicamentos que influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais profundas¹⁴³. A chamada pressão antibiótica – referente à relação entre extensão de uso de antibióticos e seleção de cepas resistentes – é assunto polêmico¹⁴⁴. O contínuo uso de antimicrobianos tem aumentado a resistência de várias bactérias a antimicrobianos comuns. A contenção da resistência somente será alcançada mediante o uso racional de antimicrobianos em medicina humana e uso não-humano. Mas medidas de contenção nem sempre levam a menores custos, e o uso de outros antimicrobianos pode ter impacto negativo nos desfechos clínicos.

Face ao risco de efeitos adversos e de aumentada resistência, só se justifica a antibioticoterapia quando feita apropriadamente. Tanto na atenção clínica individual quanto em saúde pública é necessário atentar para boas práticas de seleção e prescrição de antimicrobianos.

Medicamentos antimicrobianos são classificados em antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoários, anti-helmínticos e antivirais. Antibacterianos são divididos em antibióticos, sintetizados por fungos, e quimioterápicos, produzidos em laboratório. Os primeiros ainda predominam, mas frequentemente são manipulados quimicamente (semi-sintéticos). A denominação de antibióticos prevalece na prática clínica diária, independentemente da origem natural ou sintética.

5.1.1 Penicilinas

Penicilinas¹⁴⁵ são antimicrobianos beta lactâmicos, de origem natural ou sintética, que, em conjunto, cobrem o tratamento específico da maioria das infecções correntes. São bactericidas. Distribuem-se amplamente no organismo, exceto no sistema nervoso central, exceto quando as meninges estão inflamadas. Apresentam baixa toxicidade em doses terapêuticas e têm possibilidade de uso em gravidez e lactação. Sua desvantagem é a indução de reações de hipersensibilidade. No Brasil, investigar a história de alergia prévia às penicilinas é a forma mais eficaz para se prevenir a ocorrência de graves reações de hipersensibilidade. Incluíram-se na Rename representantes de quase todos os subgrupos das penicilinas.

Amoxicilina é aminopenicilina de amplo espectro, com rápida absorção digestiva, atingindo pico sérico mais alto e com menor latência. Ao contrário da ampicilina, a absorção não é afetada pela presença de alimentos no estômago. Além do tratamento de inúmeras infecções causadas por microorganismos suscetíveis, também é o medicamento de escolha para profilaxia oral de endocardite bacteriana.

Amoxicilina + clavulanato de potássio é associação que aumenta o espectro, porque o ácido clavulânico inibe a betalactamase, enzima bacteriana que cinde o anel betalactâmico, inativando a penicilina. A associação reduz a resistência microbiana, ampliando o espectro de ação. Para não ser usada abusivamente e por ter maior custo, ficou restrita para combate a infecções causadas por bactérias resistentes a amoxicilina, especialmente *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*.

Ampicilina é aminopenicilina de amplo espectro, selecionada em forma injetável para constituir uma alternativa ao uso de cefalosporinas de terceira geração em infecções hospitalares por bacilos Gram negativos aeróbios multirresistentes. Não há sentido em usar a forma oral porque amoxicilina tem absorção oral muito mais completa, atingindo mais rapidamente o pico sérico.

Benzilpenicilina ou penicilina G aparece em forma cristalina (sal potássico) que é uma solução pura para uso intravenoso. Sua associação com procaina e benzatina apresenta-se como suspensão para uso intramuscular, tendo duração de ação de 18-24 horas e 28 dias, respectivamente. A penicilina G é suscetível à inativação causada por betalactamases bacterianas. Também sofre inativação por ácido gástrico, o que determina o uso injetável.

Oxacilina sódica, sendo uma isoxazolilpenicilina, é resistente à penicilinase, podendo ser usada em infecções por estafilococos a ela sensíveis. Mesmo a ela pode surgir resistência adquirida, especialmente com estafilococos meticilina (MRSA) ou oxacilina (ORSA) resistentes. Infecções por *S. aureus* ou *S. epidermidis* com essa característica têm que ser tratadas com outras alternativas.

AMOXICILINA

Silvio Barberato Filho, Simone Sena Farina e Helena de Oliveira Leite

Na Rename 2006: itens 5.1.1 e 15.3

Apresentações

- Cápsula ou comprimido 500 mg.
- Pó para suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações¹

- Tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbias Gram negativas e enterobacteriáceas (de trato urinário, trato respiratório superior, infecções ginecológicas, infecções não-graves por *Haemophilus influenzae*, otite média, abscessos dentais e outras infecções orais, osteomielites).
- Profilaxia de endocardite bacteriana.
- Erradicação de *Helicobacter pylori* (esquema com claritromicina).

Contra-indicação^{1, 5, 7}

- Hipersensibilidade a amoxicilina ou a outras penicilinas.

Precauções^{1, 5-7}

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{1, 5-7}

Adultos

Infecções causadas por microorganismos sensíveis

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 8 horas, por 7 a 14 dias.
- Dar 3 g, por via oral, a cada 12 horas ou em dose única (infecções recorrentes de tratos respiratório e urinário, uretrites por *Chlamidia*, gonorréia).

Profilaxia de endocardite bacteriana

- Dar 2 g, por via oral, em dose única, 1 hora antes de procedimento cruento.

*Erradicação de *Helicobacter pylori**

- Dar 1 g de amoxicilina, por via oral, a cada 12 horas, durante 10 dias, associado com claritromicina 500 mg e omeprazol 20 mg, por via oral, a cada 12 horas.

Crianças

Infecções causadas por microorganismos sensíveis

- Mais de 10 dias de vida: 250 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Menos de 10 dias de vida: 125 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Sinusite: 80 a 90 mg/kg/dia, por via oral, a cada 8 ou 12 horas; máximo: 3 g/dia.
- Otite média: 40 mg/kg/dia, por via oral, a cada 8 horas; máximo 3 g/dia.

Profilaxia de endocardite bacteriana

- Dar 50 mg/kg, por via oral, em dose única, 1 hora antes de procedimento cruento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5-7}

- Absorção não é influenciada pela presença de alimentos.
- Pico da concentração plasmática: 1 hora para formulações líquidas e 2 horas para formulações sólidas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 horas, 3,7 horas (neonatos).
- Metabolismo: hepático (10%).
- Excreção: renal (60 a 75% em forma inalterada).
- Dialisável.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5, 7}

- Diarréia, náusea, vômito.
- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo, anafilaxia.
- Anemia hemolítica, neutropenia.
- Nefrite.
- Doença do soro.
- Febre.
- *Rash* cutâneo, dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa, reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas ^{5, 7}

- Metotrexato: aumento da toxicidade pelo uso concomitante.
- Contraceptivos: uso concomitante com amoxicilina diminui a efetividade do contraceptivo, condicionando o uso de método contraceptivo adicional.
- Probenecida: uso concomitante com amoxicilina aumenta concentração plasmática e prolonga efeito de amoxicilina, sendo útil em administração de dose única.
- Varfarina: uso concomitante com amoxicilina pode resultar em risco aumentado de sangramento.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar que não há restrições quanto ao uso com alimentos nem em jejum.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes de cada administração.
- Alertar para não interromper o uso antes do final do tratamento, mesmo quando houver melhora dos sintomas após a primeira dose.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 7}

- Cada grama de amoxicilina sódica contém 2,6 mmol de sódio.
- Armazenar cápsulas, comprimidos ou pó para suspensão (antes da reconstituição) entre 15 e 30 °C.
- Suspensão oral permanece estável por 7 dias à temperatura ambiente ou 14 dias sob refrigeração. Descartar 14 dias após a reconstituição.
- Proteger de calor, umidade e luz direta.

AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO

Silvio Barberato Filho, Fernando de Sá Del Fiol e Helena de Oliveira Leite

Na Rename 2006: item 5.1.1**Apresentações**

- Comprimido 500 mg + 125 mg.
- Suspensão oral 50 mg + 12,5 mg/mL.

Indicações ^{1, 4}

- Infecções causadas por bactérias resistentes à amoxicilina, especialmente bactérias produtoras de betalactamases (otites, sinusites, DPOC infectada).
- Infecções por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina.

Antiinfectantes

- Infecções intra-abdominais causadas por enterococos, *Bacteroides sp.* e algumas enterobacteriáceas.

Contra-indicações^{1, 5, 7}

- Hipersensibilidade a amoxicilina e outras penicilinas ou a ácido clavulânico.
- História de icterícia colestática ou disfunção hepática induzidas pela associação dos fármacos.

Precauções^{1, 4, 5, 7}

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Cautela em pacientes com disfunção hepática (ver apêndice C) ou insuficiência renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{5, 7}

Adultos

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas, por 7 a 10 dias.

Crianças

- De 20 a 40 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 8 horas, ou 45 mg/kg/dia, fracionados a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 7}

- A associação dos fármacos não altera a absorção nem a farmacocinética de nenhum deles.
- Alimentos melhoram a absorção e diminuem a intolerância gastrointestinal.
- Pico de concentração: 40 a 120 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 1 hora.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (50 a 78% de amoxicilina e 25 a 40% de clavulanato são excretados inalterados nas primeiras 6 horas após a administração).
- Dialisável.

Efeitos adversos^{1, 5, 7}

- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo, anafilaxia.
- Diarréia, náusea, vômito.
- Hepatite.
- Anemia hemolítica, neutropenia.
- Nefrite.
- Doença do soro.
- Febre.
- *Rash* cutâneo, dermatite de contato, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa, reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas^{5, 7}

- Metotrexato: aumento da toxicidade pelo uso concomitante.
- Probenecida: uso concomitante com amoxicilina aumenta concentração plasmática e prolonga efeito de amoxicilina, sendo útil em administração de dose única.
- Varfarina: uso concomitante com amoxicilina pode resultar em risco aumentado de sangramento.

Orientações aos pacientes ^{5, 7}

- Orientar que não há restrições quanto ao uso juntamente com alimentos e para a ingestão no início das refeições de modo a aumentar a absorção do ácido clavulânico.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes de cada administração.
- Alertar para não interromper o uso antes do final do tratamento, mesmo quando houver melhora dos sintomas após as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 7}

- Armazenar comprimidos abaixo de 25 °C.
- Suspensão oral deve ser mantida sob refrigeração depois de aberto o frasco. Descartar 10 dias depois de aberto o frasco.
- Proteger de calor, umidade e luz direta.
- Evitar congelamento.

AMPICILINA SÓDICA

Silvio Barberato Filho e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2006: item 5.1.1**Apresentação**

- Pó para solução injetável 500 mg e 1 g.

Indicações ¹

- Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes sem disponibilidade de via oral.
- Tratamento de infecções por Microorganismos sensíveis em pacientes sem disponibilidade de via oral.

Contra-indicação ^{1, 5, 7}

- Hipersensibilidade a penicilinas.

Precauções ^{1, 5-7}

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Há risco de cristalúria com altas doses; manter hidratação adequada.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 5-7}**Adultos***Infecções graves causadas por microorganismos sensíveis*

- De 500 a 2.000 mg, por via intramuscular, a cada 4 ou 6 horas; injeção intravenosa lenta ou infusão intravenosa.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes sem disponibilidade de via oral

- Dar 2 g, por vias intramuscular ou intravenosa, 30 minutos antes do procedimento cruento.

Crianças

Infecções graves causadas por microorganismos sensíveis

- Dar 250 mg, por vias intramuscular ou intravenosa lenta, a cada 4 ou 6 horas; ou infusão intravenosa.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes sem disponibilidade de via oral

- Dar 50 mg/kg, por vias intramuscular ou intravenosa lenta, 30 minutos antes do procedimento cruento.

Ajustes de dose

- Em insuficiência renal leve (DCE maior que 50 mL/minuto), moderada (DCE entre 10 e 50 mL/minuto) e grave (DCE menor que 10 mL/minuto): intervalos de 6 horas, 12 horas e 12 a 16 horas, respectivamente.
- Em hemodiálise: administrar dose de manutenção após o procedimento.
- Em diálise peritoneal: 250 mg, a cada 12 horas.
- Em hemofiltração contínua: 250 a 2.000 mg, a cada 6 a 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵⁻⁷

- Pico de concentração: 1 hora (intramuscular).
- Meia-vida plasmática: 60 a 90 minutos.
- Metabolismo: hepático (10%).
- Excreção: renal.
- Dialisável.

Efeitos adversos^{1, 2, 4, 5}

- Diarréia, náusea, vômito.
- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo e anafilaxia.
- Doença do soro.
- Febre.
- *Rash* cutâneo, dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa, reação de Stevens-Johnson.
- Colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.
- A administração intramuscular pode provocar dor e reação inflamatória no local.
- Anemia, leucopenia, linfopenia, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, neutropenia.
- Nefrite intersticial.
- Encefalopatia.

Interações medicamentosas⁵

- Contraceptivos: uso concomitante com ampicilina diminui a efetividade do contraceptivo, condicionando o uso de método contraceptivo adicional.

Aspectos farmacêuticos⁵⁻⁷

- Armazenar entre 15 e 30 °C.
- O tempo de validade da solução reconstituída pode variar e depende das instruções do fabricante (4, 8, 12 ou 24 horas). De qualquer modo, soluções reconstituídas devem ser usadas dentro de 24 horas, desde que mantidas sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Não congelar.
- Soluções para infusões intravenosas são mais estáveis quando se emprega cloreto de sódio a 0,9% como diluente. São estáveis por 8 horas à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e 2 dias sob refrigeração (entre 2 e 8 °C).
- A estabilidade das soluções de ampicilina sódica decai em presença de glicose, frutose, dextrose, dextranos, amido hidroxietílico, bicarbonato e lactato.
- Incompatível com aminoglicosídeos em solução.

BENZILPENICILINA BENZATINA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2006: item 5.1.1

Apresentação

- Pó para suspensão injetável de 600.000 UI e 1.200.000 UI.

Indicações¹

- Faringite estreptocócica, difteria, sífilis e outras infecções treponêmicas, profilaxia de febre reumática.

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5, 7, 8}

- História de hipersensibilidade a qualquer penicilina.
- Injeção intravenosa.
- Neuro-sífilis.

Precauções^{1, 2, 4-8}

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Pode haver resultado falso-positivo para glicose na urina, se for usado teste baseado em oxiredução.
- Insuficiência renal grave (ver apêndice D).
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{5, 7, 8}

Adultos

Faringites estreptocócicas

- Dar 1.200.000 UI, por via intramuscular, em dose única.

Sífilis primária

- Dar 2.400.000 UI, por via intramuscular profunda, em dose única, aplicada em dois sítios.

Sífilis tardia

- Dar 2.400.000 UI, por via intramuscular profunda, em dose única, aplicada em dois sítios, uma vez por semana, por 3 semanas.

Profilaxia da febre reumática

- Dar 1.200.000 UI, por via intramuscular, a cada 4 semanas ou 600.000 UI a cada 2 semanas.

Crianças

Faringites estreptocócicas

- Dar 600.000 UI, por via intramuscular, em dose única.

Sífilis primária

- Dar 50.000 UI/kg, por via intramuscular, em dose única, aplicada em dois sítios; dose máxima: 2.400.000 UI.

Sífilis tardia

- Dar 50.000 UI/kg, por via intramuscular, em dose única, aplicada em dois sítios, uma vez por semana por 3 semanas; dose máxima: 2.400.000 UI.

Sífilis congênita

- Abaixo de 2 anos de idade: 50.000 UI/kg, por via intramuscular profunda, em dose única. Dose máxima: 2.400.000 UI.

Profilaxia da febre reumática

- Dar 600.000 UI, por via intramuscular, a cada 4 semanas; dose máxima: 1.200.000 UI/dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁸

- Administração somente por via intramuscular.
- Absorção lenta e gradual.
- Pico plasmático: 24 horas.
- Excreção: renal.
- Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.
- Dialisável.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-8}

- Dor local.
- Nefrite intersticial.
- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo e anafilaxia.
- Anemia hemolítica, neutropenia.
- Doença do soro.
- Febre.
- Dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa e reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas ⁵

- O uso concomitante de penicilinas e metotrexato pode aumentar a toxicidade do metotrexato.
- O uso concomitante de penicilinas e tetraciclina pode reduzir a atividade antibacteriana.

Orientações aos pacientes ⁵⁻⁷

- Orientar para aplicar calor no local se houver dor importante.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 7, 8}

- Armazenar a temperaturas entre 15 e 30 °C.
- Armazenar a suspensão reconstituída sob refrigeração, entre 2 e 8 °C.

BENZILPENICILINA POTÁSSICA

Simone Sena Farina e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2006: item 5.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 5.000.000 UI (Uso hospitalar).

Indicações ¹

- Tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbias Gram positivas e anaeróbias (faringoamigdalites, escarlatina, erisipela, meningite por *Neisseria meningitidis*, pneumonia de aspiração, sífilis, tétano, leptospirose, gangrena gasosa, actinomicose, infecções odontogênicas, endocardite estreptocócica, enterocolite pseudomembranosa, fasciite necrosante, antrax (carbúnculo), osteomielite).

Contra-indicações ^{1, 2, 4-8}

- Hipersensibilidade a penicilinas.
- Administração intratecal.

Precauções ^{1, 2, 4-8}

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.

- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Resultado falso positivo para glicose na urina se usado teste de substâncias redutoras.
- Insuficiência renal grave (ver apêndice D).
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{4, 5, 7, 8}

Infecções causadas por microorganismos sensíveis

Adultos

- De 2 a 24 milhões de UI/dia, por via intravenosa, fracionados em intervalos de 2-6 horas, ou em infusão intravenosa contínua.

Crianças

- De 100.000 a 250.000 UI/kg/dia, por via intravenosa, a cada 4 horas, ou em infusão intravenosa contínua.

Neonatos

- Com mais de 7 dias e mais de 2 kg: 100.000 UI/kg/dia, por via intravenosa, divididas a cada 6 horas.
- Com mais de 7 dias e menos de 2 kg: 75.000 UI/kg/dia, por via intravenosa, divididas a cada 8 horas.
- Com menos de 7 dias e mais de 2 kg: 50.000 UI/kg/dia, por via intravenosa, divididas a cada 8 horas.
- Com menos de 7 dias e menos de 2 kg: 50.000 UI/kg/dia, por via intravenosa, divididas a cada 12 horas.

Ajuste de dose

- DCE 30 a 50 mL/minutos: administrar a dose usual a cada 6 horas.
- DCE 10 a 30 mL/minutos: administrar a dose usual a cada 8 horas.
- DCE inferior a 10 mL/minutos: administrar a dose usual a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵⁻⁸

- Rápida absorção após injeção intramuscular.
- Amplamente distribuída nos tecidos e fluidos.
- Atravessa a placenta, aparece no leite, mas não atravessa a barreira hematoencefálica, a menos que as meninges estejam inflamadas.
- Meia-vida plasmática: 30 minutos, sendo maior em neonatos e idosos. Em insuficientes renais pode chegar a 10 horas.
- Excreção renal por secreção tubular e filtração glomerular.
- Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.
- Dialisável.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5-8}

- Eosinofilia, anemia hemolítica (com altas doses intravenosas) neutropenia.
- Hipercalemia (em altas doses de sal potássico quando a função renal estiver reduzida).
- Convulsão (pacientes com insuficiência renal, idosos, lactente, pacientes com meningite, histórico de convulsões).
- Nefrite intersticial.
- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo e anafilaxia.
- Doença do soro.
- Febre.
- Dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa e reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas⁵

- Uso concomitante de penicilinas e metotrexato pode aumentar a toxicidade do metotrexato.
- Uso concomitante de penicilinas e tetraciclina pode reduzir a atividade antibacteriana.
- Uso concomitante de penicilinas e aminoglicosídeos aumenta a atividade antibacteriana, mas há incompatibilidade *in vitro*.
- Probenecida aumenta concentração plasmática e prolonga efeito de penicilinas.

Aspectos farmacêuticos^{4, 6-8}

- Cada miligrama corresponde a 1.660 UI.
- Contém 1,7 mEq de potássio por milhão de unidades.
- Armazenar a temperaturas entre 15 e 30 °C.
- Após reconstituição, armazenar sob refrigeração (2 a 8 °C) por 7 dias.
- Incompatível com aminoglicosídeos. Se a utilização concomitante for necessária, os fármacos deveriam ser administrados em sítios separados com intervalo de, no mínimo, 1 hora.

BENZILPENICILINA PROCAÍNA + BENZILPENICILINA POTÁSSICA

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2006: item 5.1.1

Apresentação

- Suspensão injetável de 300.000 UI + 100.000 UI.

Indicações¹

- Infecções causadas por bactérias sensíveis (faringoamigdalites, escarlatina, erisipela, pneumonias comunitárias, sífilis, tétano, leptospirose, gangrena gasosa e actinomicose).

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5, 7, 8}

- História de hipersensibilidade a qualquer penicilina.
- Injeção intravenosa.

Precauções^{1, 2, 4-8}

- Obtenção de história prévia de alergia às penicilinas é a abordagem prática para prevenir novas reações. Não fazer teste de hipersensibilidade de rotina, pois há risco de anafilaxia.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não substituir em pacientes com reações imediatas de hipersensibilidade às penicilinas.
- Em pacientes com mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV, há risco elevado de *rash* cutâneo eritematoso.
- Pode haver resultado falso-positivo para glicose na urina, se usado teste baseado em oxidação.
- Insuficiência renal grave (ver apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{5, 7, 8}

Adultos

Infecções causadas por bactérias sensíveis

- De 400.000 a 800.000 UI, por via intramuscular, a cada 12 a 24 horas.

Crianças

Infecções causadas por bactérias sensíveis

- Dar 400.000 UI, por via intramuscular, a cada 12 a 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁸

- Administração somente por via intramuscular.
- Absorção lenta e gradual.
- Pico plasmático: 18 horas.
- Excreção: renal.
- Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.
- Dialisável.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-8}

- Nefrite intersticial.
- Urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo, anafilaxia.
- Anemia hemolítica, neutropenia.
- Doença do soro.
- Febre.
- Dermatite de contacto, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa e reação de Stevens-Johnson.

Interações medicamentosas ⁵

- Uso concomitante de penicilinas e metotrexato pode aumentar a toxicidade do metotrexato.
- Uso concomitante de penicilinas e tetraciclina pode reduzir a atividade antibacteriana.

Orientações aos pacientes ⁵⁻⁷

- Administração intramuscular, injeção profunda, no quadrante superior da nádega.
- Em crianças pequenas, prefere-se o músculo lateral da coxa.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 7, 8}

- Armazenar a temperaturas entre 15 e 30 °C.

OXACILINA SÓDICA

Silvio Barberato Filho e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2006: item 5.1.1**Apresentação**

- Pó para solução injetável 500 mg.

Indicação ^{1, 5}

- Infecções por *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase (osteomielite, septicemia, endocardite bacteriana, meningites).

Contra-indicação ⁵

- Hipersensibilidade a oxacilina ou outras penicilinas.

Precauções ⁵

- Oxacilina é a primeira escolha em infecções estafilocócicas, desde que os microorganismos não sejam resistentes a ela e à meticilina. Para cepas resistentes, praticamente só vancomicina detém eficácia.
- O restante do espectro é aproximadamente similar ao da penicilina G, mas as concentrações inibitórias mínimas são maiores. Nessas infecções, oxacilina não é medicamento de escolha.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas.
- Monitorar sistema hematopoiético, função renal e hepática durante tratamento prolongado, especialmente em crianças neonatos, idosos, insuficientes renais e quando altas doses são utilizadas.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ¹

Adultos

Infeções causadas por estafilococos sensíveis

- De 250 a 500 mg, por vias intramuscular ou intravenosa, a cada 6 horas; dobrar doses em infecções graves.

Crianças

Infeções causadas por estafilococos sensíveis

- De 100 a 200 mg/kg/dia, por vias intramuscular ou intravenosa, fracionados a cada 6 horas. Dose máxima diária: 4 a 12 g.
- Prematuros e neonatos: 25 a 50 mg/kg/dia, por vias intramuscular ou intravenosa, fracionados a cada 6 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6, 7}

- Tempo do pico de concentração: 30 minutos, por via intramuscular e 5 minutos, por via intravenosa.
- Pico da concentração plasmática: 15 microgramas/L após dose de 500 mg.
- Volume de distribuição: 13 L/1,73 m² (adultos).
- Ligação a proteínas plasmáticas: 94%.
- Doses normais fornecem níveis terapêuticos na bile, fluido pleural e amniótico.
- Meia-vida de eliminação: 23 a 45 minutos, sendo mais longa em neonatos, crianças pequenas, idosos e pacientes com insuficiência renal.
- Metabolismo hepático: 45%, resultando em metabólitos ativos.
- Excreção: a excreção é renal e biliar e tanto o fármaco íntegro (39 a 66%) quanto os metabólitos são eliminados pelo rim por filtração glomerular e secreção tubular. 40% da dose intramuscular são rapidamente excretados na urina.
- Não dialisável.

Efeitos adversos ⁵

- Mais freqüente: *rash* cutâneo.
- Mais grave: nefrite intersticial (rara).
- Insônia, vertigem, cefaléia.
- Náusea, vômito.
- Fadiga.
- Tosse.
- Diarréia.
- Reações de hipersensibilidade: imediatas e aceleradas (urticária, edema de glote, edema angioneurótico, broncoespasmo e anafilaxia), citotóxicas (anemia hemolítica, nefrite e neutropenia), de complexos imunes (doença do soro e febre), retardadas (dermatite de contato, erupções maculopapulares, dermatite exfoliativa e reação de Stevens-Johnson).
- Raramente ocorrem alterações de provas de função hepática e hepatite.

Interações medicamentosas ⁵

- Vacina contra a febre tifóide: uso concomitante pode reduzir a resposta imunológica à vacina. Aguardar 24 horas ou mais após a última dose do antibiótico para administrar a vacina.
- Aminoglicosídeos: uso concomitante com penicilinas *in vitro* resulta em incompatibilidade.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 7, 8}

- 1 g contém 92,4 mg (4,02 mEq).
- Antes da reconstituição, armazenar entre 15 e 30°C.
- Soluções reconstituídas de oxacilina são estáveis por 3 dias quando armazenadas à temperatura ambiente; por 7 dias, sob refrigeração.
- Incompatibilidade: tetraciclina ou aminoglicosídeos em solução.

- O uso concomitante de oxacilina e aminoglicosídeos requer que sejam administrados em locais distintos, com intervalo mínimo de 1 hora.
- Para preparar a solução para uso intramuscular, acrescentam-se 2,7 a 2,8 mL de água para injeção ao frasco-ampola de 500 mg. A concentração final será de 250 mg/1,5 mL.
- Para uso intravenoso, adicionam-se 5 mL de água para injeção ou cloreto de sódio a 0,9% ao frasco-ampola de 500 mg. A solução injetável reconstituída é estável por 3 dias à temperatura ambiente e por 7 dias, sob refrigeração entre 2 e 8 °C.

5.1.2 Carbapenêmicos

Imipeném + cilastatina sódica, também antibiótico de estrutura betalactâmica, é usado em combinação com cilastatina (na proporção de 1:1), inibidor das peptidases renais que metabolizam o imipeném. Isso propicia aumento das concentrações de imipeném, especialmente no trato urinário. Além disso, cilastatina parece ter efeito nefroprotetor. Apesar de estruturalmente similar a imipeném, cilastatina é desprovida de atividade antimicrobiana. Imipeném apresenta o maior espectro antibacteriano, abrangendo bactérias Gram negativas e positivas, aeróbias e anaeróbias. Deve ser reservado para infecções hospitalares potencialmente mortais causadas por bactérias altamente resistentes^{147, 148}. Tem atividade sobre organismos resistentes a muitos tipos de antibióticos, incluindo outros beta lactâmicos¹⁴⁹. Por sua vez, a combinação tem mínima resistência cruzada com outros antibióticos¹⁴⁸. A eficácia microbiológica de meropeném sobre bacilos Gram negativos pode ser discretamente superior à do imipeném, mas ensaios clínicos não demonstraram vantagens clínicas¹⁵⁰. Ertapeném não é ativo contra patógenos atípicos respiratórios e tem limitada atividade contra pneumococos penicilino-resistentes. Contrariamente aos dois outros carbapenêmicos, não é ativo contra *Pseudomonas* e *Acinetobacter sp.*¹⁵⁰.

IMIPENÉM + CILASTATINA SÓDICA

Eduardo Leite Croco, Fátima Castorina Rocha e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2006: item 5.1.2

Apresentação

- Solução injetável 500 mg + 500 mg.

Indicações^{1, 5}

- Infecções hospitalares graves causadas por bactérias Gram positivas e Gram negativas aeróbias e anaeróbias, incluindo infecções causadas por *Pseudomonas* e *Acinetobacter sp* (endocardite bacteriana, sepsse, infecções genitais femininas, infecções ósseas e articulares, infecções de pele e partes moles, infecções abdominais, infecções respiratórias baixas e infecções em trato urinário).

Contra-indicação^{5, 7}

- Hipersensibilidade a imipeném ou cilastatina.

Precauções^{5, 7}

- Avaliar o uso em crianças com peso inferior a 30 kg, insuficiência renal e infecções em SNC (devido a risco de convulsões).
- Uso concomitante de ganciclovir aumenta o risco de convulsões.
- Reajustar dose em insuficiência renal e em idosos.
- Uso prolongado predispõe a superinfecção.
- Doses altas de imipeném aumentam risco de convulsões e confusão mental.
- Cautela em pacientes com hipersensibilidade grave a outros beta lactâmicos e nos que desenvolveram convulsões com penicilinas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 6, 7}

Adultos

Tratamento de infecções graves causadas por microorganismos sensíveis

- Dar 500 mg, por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 2 g/dia.
- De 500 a 750 mg, por via intramuscular, a cada 12 horas. Dose máxima: 1,5 g/dia.
- De 500 a 2.000 mg, por infusão intravenosa, por 15 a 30 minutos ou 40 a 60 minutos, respectivamente.

Crianças

Tratamento de infecções graves causadas por microorganismos sensíveis

- Até 90 mg/kg/dia, por via intravenosa.

Neonatos e lactentes (dose máxima: 2 g/dia)

- Menos de 1 semana: 25 mg/kg, a cada 12 horas.
- De 1 a 4 semanas: 25 mg/kg, a cada 8 horas.
- De 4 semanas a 3 meses: 25 mg/kg, a cada 6 horas.
- Mais de 3 meses: 15 a 25 mg/kg, a cada 6 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 5-7}

- Não se absorve pelo trato gastrointestinal, deve ser utilizado por vias parenterais.
- Meia-vida plasmática: 1 hora (intravenosa), 2 a 3 horas (intramuscular).
- Metabolismo: renal (cilastatina bloqueia a enzima que inativa imipeném).
- Excreção: urinária (5 a 45% sob forma inalterada).
- A associação imipeném + cilastatina é removida por diálise, sendo indicada dose adicional após o processo dialítico.

Efeitos adversos ^{2, 6, 7}

- Reações de hipersensibilidade (*rash*, urticária), choques anafilático (raro).
- Eosinofilia.
- Hipoacusia.
- Coloração de língua e dentes.
- Febre.
- Náuseas, vômitos, diarreia (1 a 2%).
- Convulsões.
- Superinfecção, principalmente por espécies de *Candida*.
- Urina de cor avermelhada pode ser notada em crianças, porém sem importância clínica.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 7}

- Aumento de efeito/toxicidade: probenecida, antibióticos beta lactâmicos.
- A administração concomitante com ganciclovir pode provocar convulsões generalizadas.
- O uso de imipeném com ciclosporina resulta em aumento dos níveis de ciclosporina e desenvolvimento de agitação, confusão e tremores.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- O pó deve ser conservado seco, em temperatura ambiente (15 a 25 °C).
- A reconstituição pode ser feita com cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, glicose 10%, glicose 5% e cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% e cloreto de sódio 0,45%, glicose 5% e cloreto de sódio 0,225%, glicose 5% e cloreto de potássio 0,15% e manitol 5% e 10%.
- Tem estabilidade de 4 horas à temperatura ambiente (25 °C) e de 24 horas sob refrigeração (+ 4 °C).
- Incompatível com lactato, não devendo ser reconstituído em diluentes que contenham lactato.
- O pó estéril de imipeném para administração intramuscular deve ser reconstituído com cloridrato de lidocaína a 1% (sem epinefrina) em solução aquosa ou salina. A suspensão resultante deve ser utilizada em até uma hora.

- Formas farmacêuticas já diluídas (apresentadas em bolsas como soluções) estão prontas para uso, mas uma vez violado o sistema fechado deve ser utilizado integralmente.

ATENÇÃO: uso restrito para infecções hospitalares potencialmente mortais causadas por bactérias presumidamente multirresistentes.

5.1.3 Cefalosporinas

Cefalosporinas¹⁴⁵ constituem outro grupo de antibióticos beta lactâmicos, usualmente classificado em gerações, de acordo com o momento em que foram sintetizados, apresentando diferenças de espectro decorrentes de modificações nas cadeias laterais da estrutura básica que contém o anel 7-amino-cefalosporânico. São agentes bactericidas, com o mesmo mecanismo de ação das penicilinas. Apresentam baixa toxicidade, podendo ser usadas em gravidez e lactação. Reações alérgicas são similares às das penicilinas, porém ocorrem com menor frequência (5% dos casos). Por isso, são substitutivos destas em pacientes com reações de hipersensibilidade tardias. Ao contrário, devem ser evitadas nos que têm história de reações imediatas graves, como angioedema e anafilaxia¹⁵¹. Outra característica consiste em serem ativas contra *S. aureus* produtores de penicilinase (MRSA).

Cada categoria de cefalosporinas apresenta predominante atividade antimicrobiana contra determinadas bactérias. Assim, as de primeira geração são as mais ativas contra cocos aeróbios Gram positivos (estreptococos do grupo B, *S. viridans*) e atuam contra *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistentes. Não têm atividade anaeróbica significativa. Dentre elas selecionaram-se cefalexina (oral), cefalotina (injetável) e cefazolina (injetável) com a finalidade de limitar o abuso de cefalosporinas de largo espectro em infecções que podem ser debeladas com os representantes de primeira geração. Vantagens adicionais são baixo custo e retardo no desenvolvimento de resistência bacteriana. As de segunda geração têm maior eficácia contra Microorganismos aeróbios Gram negativos e anaeróbios. No entanto, são fortes indutoras de betalactamases e já sofrem resistência de *Bacteroides fragilis*. Por essa razão, não precisam ser selecionadas, pois metronidazol e gentamicina são alternativas cabíveis. Os agentes de terceira geração apresentam maior atividade contra aeróbios Gram negativos multirresistentes e pseudomonas. Ceftriaxona tem a vantagem de duração mais longa que permite uma administração diária. Cefotaxima é indicada em lactentes porque tem excreção extra-hepática que prescinde da maturidade do fígado. Ceftazidima é considerada agente pseudomonocida. Cefepima, agente de terceira¹⁵¹ ou quarta geração¹⁵² conforme diferentes autores têm espectro similar ao de cefalosporinas de terceira geração e a mesma eficácia clínica de ceftazidima contra *Pseudomonas aeruginosa*, por isso não sendo selecionada. O uso desmedido de cefepima e ceftazidima em hospitais induz resistência bacteriana e seleciona enterococos resistentes à vancomicina, não responsivos à terapia em curso.

Cefalexina é usada no tratamento de infecções de pele e tecidos moles causadas por Microorganismos sensíveis em pacientes ambulatoriais que desejam a comodidade da via oral, ou naqueles que apresentam hipersensibilidade tardia às penicilinas. Embora outras cefalosporinas orais tenham igual eficácia, cefalexina tem menor custo. Também é recomendada para profilaxia oral de endocardite bacteriana em pacientes hipersensíveis às penicilinas. Em revisão sistemática¹⁵³ de 20 estudos (n = 2042), encontraram-se dois em que cefalexina foi comparada a cefdinir no tratamento de infecção de pele, sendo os resultados similares. Em 10 estudos (n = 1052), cefalexina mostrou eficácia consistente em todos eles. Em 3 ensaios (n = 197), cefalexina foi superior a outros fármacos e, em 5 (n = 608), teve menos taxa de sucesso do que outros antibióticos. Em

profilaxia, dois estudos mostraram menores taxas de infecção após cefalexina, em comparação a placebo e ausência de uso. Em um estudo (n = 50), cefalexina não foi significativamente diferente do não-uso profilático.

Cefazolina é usada na profilaxia de infecções após cirurgias limpas ou limpo-contaminadas (cesarianas histerectomias e correção de fraturas fechadas, por exemplo). Quando comparada a outros antibacterianos (levofloxacino, ciprofloxacino, ceftriaxona, teicoplanina etc.), não mostra diferença significativa na maioria das comparações. Como tem meia-vida mais longa que a da cefalotina, permite uma só administração intra-operatória em procedimentos que duram até 4 horas. Apresenta eficácia microbiológica, segurança e custo adequado, fazendo com que seja o fármaco de escolha em 50% dos protocolos americanos¹⁵⁴. Deve ser reservada para a quimioprofilaxia para diminuir a possibilidade de resistência microbiana a ela. Assim, as infecções hospitalares sensíveis a cefalosporinas de primeira geração devem ser tratadas com cefalotina, estratégia que se justifica pela minimização da seleção de organismos resistentes¹⁴⁵.

Cefalotina serve para tratamento das infecções de pele e de tecidos moles causadas por bactérias Gram positivas e negativas¹⁵⁵. Seu uso ficou restrito ao tratamento de infecções hospitalares por microorganismos susceptíveis para preservar o emprego de cefazolina para quimioprofilaxia cirúrgica.

Cefotaxima é cefalosporina de terceira geração, com uso restrito para tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes em neonatos, porque não interfere com o metabolismo da bilirrubina, mesmo numa fase de imaturidade dos sistemas hepáticos de biotransformação.

Ceftazidima é cefalosporina de terceira geração, com uso restrito para tratamento de infecções causadas por pseudomonas e enterobactérias multirresistentes¹⁵⁰. Como pseudomonicida foi selecionada em função de menor custo em comparação com piperacilina/tazobactam e igual eficácia em relação à cefepima^{156, 157}. Quando se associam ceftazidima e um aminoglicosídeo, a eficácia é similar à de piperacilina/tazobactam¹⁵⁸.

Ceftriaxona é cefalosporina de terceira geração, com uso restrito para tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes e (ou) tratamento empírico de meningites. Uso restrito para tratamento em dose única de infecções por *Neisseria gonorrhoeae*.

CEFALEXINA SÓDICA OU CLORIDRATO DE CEFALEXINA

Fernando de Sá Del Fiol e Luciane Cruz Lopes

Na Rename 2006: item 5.1.3

Apresentações

- Cefalexina sódica: cápsula 500 mg.
- Cloridrato de cefalexina: suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações^{5, 8}

- Tratamento de infecções por microorganismos sensíveis (cocos Gram positivos aeróbios, exceto enterococos; *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase), mas não contra os oxacilina-resistentes; *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*.
- Substitutivos de benzilpenicilina em pacientes alérgicos.

Contra-indicações^{5, 8}

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.
- Hipersensibilidade imediata às penicilinas.

Precauções^{5, 8}

- Pode apresentar hipersensibilidade cruzada com penicilina quando as reações alérgicas são imediatas.

- Pode induzir colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.
- Insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{5, 8}

Adultos

Tratamento de infecções por microorganismos sensíveis

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas.

Crianças

Tratamento de infecções por microorganismos sensíveis

- De 25 a 50 mg/kg/dia, por via oral, a cada 6 horas.
- Dose máxima: 4 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6, 8}

- Boa absorção pelo trato digestório, mesmo em presença de alimentos.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 1,5 hora.
- Meia-vida: 1 a 2 horas; 20 a 24 horas (insuficiência renal).
- Excreção: renal (90% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{5, 8}

- Diarréia (1-10%).
- Hipersensibilidade cruzada em 10% dos pacientes alérgicos às penicilinas.
- Hepatotoxicidade transitória.

Interações medicamentosas ⁵

- Probenecida aumenta o efeito de cefalexina.
- O uso concomitante de cefalexina e colestiramina pode diminuir a efetividade da cefalexina.
- O uso concomitante de cefalexina e metformina pode aumentar os níveis plasmáticos de metformina.
- Cefalexina pode aumentar o sangramento associado a anticoagulantes.

Orientações aos pacientes ⁸

- Orientar que pode ser tomada com alimento ou leite.
- Alertar para a observação cuidadosa da validade da suspensão após a reconstituição.
- Orientar para notificar imediatamente ante manifestações alérgicas.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 8}

- Conservar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.
- Depois da reconstituição, a suspensão mantém-se estável por 7 ou 14 dias, se refrigerada. Observar instruções do fabricante.

CEFALOTINA SÓDICA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2006: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicação ⁵

- Tratamento de infecções causadas por cocos Gram positivos aeróbios (incluindo *Staphylococcus aureus* produtores de penicilinase, mas não enterococos) e alguns bacilos Gram negativos (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*).

Contra-indicações ⁵

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.
- Meningites (não penetra a barreira hematoencefálica).
- Infecções por anaeróbios (sem atividade significativa).

Precauções⁵

- Pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
- Pacientes com história de colite pseudomembranosa.
- Pacientes com insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração⁵

Adultos

Infecções por bactérias sensíveis

- De 250 a 2.000 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 6 a 8 horas, dependendo da severidade da infecção.
- Dose máxima diária 12 g.

Crianças

Infecções por bactérias sensíveis

- De 25 a 100 mg/kg, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 6 a 8 horas, dependendo da severidade da infecção.
- Dose máxima diária: 6 g.

Neonatos

Infecções por bactérias sensíveis

- Dar 25 mg/kg, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 6 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 159}

- Pico sérico: 0,5 a 2 horas (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 90 a 150 minutos (aumentada em insuficiência renal).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos⁵

- Hipersensibilidade cruzada com penicilina (10%).
- Tromboflebites, dor no local da injeção.
- Diarréia, náuseas, vômitos, anorexia, colite, cólica, intestinal.
- Hepatite.
- Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitose.
- Febre, convulsão.
- Insuficiência renal.

Interações medicamentosas⁵

- A probenecida aumenta os níveis plasmáticos do fármaco.
- Aumento da nefrotoxicidade com aminoglicosídeos.
- Aumenta o risco de sangramento com anticoagulantes.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Conservar em temperatura ambiente e protegido da luz.
- O diluente padrão é solução de glicose a 5%.
- Após reconstituição, manter refrigerado, tendo estabilidade até 10 dias. À temperatura ambiente, a estabilidade perdura por 48 horas.
- Pode precipitar em presença de aminoglicosídeos, tetraciclina e barbitúricos.

CEFAZOLINA SÓDICA

Fernando de Sá Del Fiol e Luciane Cruz Lopes

Na Rename 2006: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações⁵

- Profilaxia de infecções pós-cirúrgicas.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

Precauções⁵

- Reservar para a profilaxia de infecção pós-operatória, não usando como tratamento de infecções suscetíveis para manter a sensibilidade no ambiente hospitalar.
- Pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
- Pacientes com história de colite pseudomembranosa.
- Pacientes com insuficiência renal (ver apêndice D).
- Alguma hepatotoxicidade sem necessidade de ajuste.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{5,8}

Adultos

Para profilaxia cirúrgica

- Dar 1 g, por via intravenosa, em dose única, 30 minutos antes do procedimento (no momento da indução anestésica). Em trans-operatório prolongado, a dose pode ser repetida a cada 4 horas.

Crianças

Para profilaxia cirúrgica

- Dar 25 mg/kg, por via intravenosa, em dose única, 30 minutos antes do procedimento; dose máxima: 1 g.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5,8}

- Pico sérico: 0,5 a 1 hora (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 2 horas (intramuscular) e 1,8 horas (intravenosa).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos^{5,8}

- Hipersensibilidade cruzada com penicilina (10%).
- Tromboflebites, dor no local da injeção.
- Diarréia, náuseas, vômitos, anorexia, colite, cólica, intestinal.
- Hepatite.
- Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitose.
- Febre, convulsão.
- Insuficiência renal.

Interações medicamentosas⁵

- A probenecida aumenta os níveis plasmáticos do fármaco.
- Aumento da nefrotoxicidade com aminoglicosídeos.
- Aumenta o risco de sangramento com anticoagulantes.

Aspectos farmacêuticos^{5,8}

- Armazenar à temperatura ambiente (20-25 °C) e ao abrigo de ar e luz.
- Soluções reconstituídas são estáveis por 24 horas (temperatura ambiente) ou 10 dias se mantidas sob refrigeração (+ 5 °C).
- Não congelar.
- Não se recomenda emprego de cloreto de sódio 0,9% como diluente pelo perigo de cristalização. Deve-se utilizar água para injeção.

CEFOTAXIMA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2006: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg.

Indicações⁵

- Tratamento de infecções causadas por bacilos Gram negativos aeróbios (que não *Pseudomonas*) e cocos Gram positivos aeróbios (que não enterococos) multirresistentes, em neonatos.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

Precauções⁵

- Pacientes com histórico de hipersensibilidade às penicilinas.
- Cautela com as doses pela imaturidade renal (ver apêndice D).

Esquemas de administração⁵

Neonatos

Tratamento de infecções causadas por microorganismos suscetíveis

- De 0 a 1 semana: 50 mg/kg, por via intravenosa, a cada 12 horas.
- De 1 a 4 semanas: 50 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.
- A administração em *bolus* deve ocorrer entre 3 e 5 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Pico de concentração plasmática: 30 minutos (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 5 a 6 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos⁵

- Após administração em *bolus* podem ocorrer arritmias cardíacas.
- Dor no local da injeção (4%).
- Náuseas, vômitos, diarreia (1,4%), colite.
- Reações alérgicas (2,4%).

Interações medicamentosas⁵

- A associação com aminoglicosídeos ou furosemida pode aumentar o potencial nefrotóxico do fármaco.
- Probenecida prolonga os efeitos de cefotaxima.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Após reconstituição, estável por 12 a 24 horas (se mantido até 22 °C) e por 7 a 10 dias (se mantido até 5 °C).
- Diluentes para infusão: solução glicosada a 5% e soro fisiológico.

CEFTAZIDIMA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2006: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações¹

- Tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis.

Contra-indicação^{1,8}

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

Precauções^{1,5,8}

- Pacientes com história de sensibilidade imediata a penicilinas.
- Pacientes com história de colite.

- Modificar doses em insuficiência renal grave (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 8}

Adultos

Tratamento de infecções causadas por Pseudomonas aeruginosa

- De 500 mg a 2 g, por vias intravenosa ou intramuscular, a cada 8 a 12 horas.
- Não exceder 3 g/dia em idosos.

Crianças

Tratamento de infecções causadas por Pseudomonas aeruginosa

- De 1 mês a 12 anos: 30 a 50 mg/kg/dose, por via intravenosa, a cada 8 horas.
- Dose máxima: 6 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 5}

- Pico de concentração plasmática: 1 hora (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 horas.
- Excreção: renal (80 a 90% em forma inalterada).
- Tem boa penetração biliar e no SNC.

Efeitos adversos ^{1, 5, 8}

- Diarréia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal.
- Flebite e dor no local da injeção.
- Reações alérgicas (2%).

Interações medicamentosas ⁵

- O uso associado ao cloranfenicol diminui a atividade da ceftazidima.
- O uso associado à varfarina aumenta o efeito anticoagulante, com possibilidade de sangramento.
- O uso associado à probenecida prolonga o efeito de ceftazidima.
- Aminoglicosídeos são sinérgicos com ceftazidima.
- Aminoglicosídeos e furosemida aumentam a nefrotoxicidade de ceftazidima.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Após reconstituição, a estabilidade é mantida por 24 horas à temperatura ambiente (15 a 30 °C) ou por 7 dias, sob refrigeração (2 a 8 °C).

CEFTRIAXONA SÓDICA

Fernando de Sá Del Fiol e Luciane Cruz Lopes

Na Rename 2006: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg e 1 g.

Indicações ^{1, 5, 7, 8}

- Tratamento de infecções causadas por bacilos Gram negativos aeróbios (que não *Pseudomonas*) e cocos Gram positivos aeróbios (que não enterococos) multirresistentes.
- Tratamento empírico de meningites.
- Tratamento em dose única de infecções por *Neisseria gonorrhoeae*.

Contra-indicações ^{1, 5, 7, 8}

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.
- Insuficiência hepática grave.
- Lactentes com menos de 6 meses.

Precauções ⁵

- Cautela em pacientes com histórico de hipersensibilidade imediata às penicilinas e em pacientes com história de colite.

Antiinfectantes

- Uso prolongado induz superinfecção.
- Suspender tratamento em presença de doença de vesícula biliar.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C) e renal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 5, 8}

Adultos

Tratamento de infecções causadas por microorganismos suscetíveis

- De 1 a 2 g/dia, por vias intramuscular (injeção profunda), intravenosa (injeção durante 2 a 4 minutos) ou em infusão intravenosa contínua, em dose única ou a cada 12 horas.
- Dose máxima: 4 g/dia.

Tratamento em dose única de infecções por Neisseria gonorrhoeae

- Dar 250 mg, por via intramuscular (injeção profunda), em dose única.

Crianças

Tratamento de infecções causadas por microorganismos suscetíveis

- De 25 a 50 mg/kg/dia, por via intravenosa, fracionados em 2 doses, até dois dias após cessação dos sintomas.
- Dose máxima: 2 g/dia.

Tratamento empírico de meningites

- Dar 100 mg/kg/dia, por via intravenosa, em uma ou duas doses diárias, por 7 a 14 dias.
- Dose máxima: 4 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 8}

- Pico sérico: 2 a 3 horas (intramuscular).
- Meia-vida: 6 a 8 horas.
- Excreção: urina e bile.

Efeitos adversos ^{1, 5, 8}

- Dor no local da injeção (4%).
- Náuseas, vômitos, diarreia (3%) e desconforto abdominal, colite.
- Hepatotoxicidade transitória.
- Neonatos: deslocamento da bilirrubina.
- Reações alérgicas (2,4%).
- Leucopenia, trombocitose, eosinofilia, agranulocitose.
- Aumento do nitrogênio uréico.

Interações medicamentosas ¹

- O uso associado à varfarina aumenta o efeito anticoagulante, com possibilidade de sangramento.
- Probenecida prolonga o efeito de ceftriaxona.

Orientações aos pacientes ⁵

- Alertar para a possibilidade de surgir dor no local da injeção.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- O produto deve ser protegido de luz e ar e mantido a temperaturas abaixo de 30 °C.
- A cor da solução de ceftriaxona varia de amarelo ao âmbar, dependendo de tempo de estocagem, concentração e diluente.
- Após reconstituição, seguir a tabela.

Compatibilidade e estabilidade de ceftriaxona sódica em solução

Diluyente	Concentração final desejada (mg/mL) e via	Estabilidade em temperatura ambiente	Estabilidade sob refrigeração (4 °C)
Água estéril para injeção	10 a 40 (intravenosa)	2 dias	10 dias
	100 (intramuscular)	2 dias	10 dias
	250 (intramuscular)	24 horas	3 dias
Cloreto de sódio a 0,9%	10 a 40 (intravenosa)	2 dias	10 dias
	100 (intramuscular)	2 dias	10 dias
	250 (intramuscular)	24 horas	3 dias
Solução de glicose a 5%	10 a 40 (intravenosa)	2 dias	10 dias
	100 (intramuscular)	2 dias	10 dias
	250 (intramuscular)	24 horas	3 dias
Lidocaína a 1% (sem epinefrina)	100 (intramuscular)	24 horas	10 dias
	250 (intramuscular)	24 horas	3 dias

5.1.4 Aminoglicosídeos

Aminoglicosídeos¹⁵⁰ são antimicrobianos usados principalmente no tratamento de pacientes com infecções graves causadas por bactérias Gram negativas aeróbias. São ineficazes contra anaeróbios. Os principais representantes de uso corrente são gentamicina, ampicacina e tobramicina. São bactericidas e todos têm similar eficácia. Com o desenvolvimento de antimicrobianos menos tóxicos, o uso de aminoglicosídeos tem sido questionado. No entanto, por terem comprovada eficácia, raro desenvolvimento de resistência bacteriana, pequeno risco de alergias e baixo custo, eles continuam sendo largamente utilizados, especialmente no tratamento de pacientes hospitalizados com infecções graves. Ampicacina é mais resistente às enzimas responsáveis pela inativação de aminoglicosídeos, tendo por isso atividade contra cepas de enterobactérias e *Pseudomonas* resistentes a outros membros do grupo. Para preservar-lhe a suscetibilidade bacteriana, o uso deve ser restrito a essas condições. Aminoglicosídeos podem ser associados a beta lactâmicos para aumentar sua eficácia. Isso também acontece na associação com vancomicina. **Streptomina** faz parte do tratamento de segunda linha da tuberculose pulmonar. Em função de ototoxicidade e nefrotoxicidade, as doses desses antimicrobianos devem ser muito bem definidas, e seus efeitos tóxicos potenciais monitorados durante todo o tratamento.

Ampicacina apresenta maior espectro, pois resiste à maioria das enzimas mediadas por plasmídeos bacterianos. Por isso, está indicada em pacientes com infecções graves causadas por bactérias resistentes aos outros representantes e no tratamento empírico de infecções hospitalares em instituições com elevada prevalência de Microorganismos resistentes à gentamicina¹⁶⁰.

Gentamicina é o protótipo do grupo. É usada no tratamento de infecções graves, especialmente septicemias, causadas por bacilos Gram negativos aeróbios, incluindo *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*. Não é ativa contra anaeróbios. Participa de associações, especialmente com beta lactâmicos e vancomicina, empregadas em terapia empírica de infecções sistêmicas graves de etiologia desconhecida. A finalidade é aumentar cobertura contra Microorganismos Gram positivos aeróbios e bactérias anaeróbias e a eficácia do aminoglicosídeo, pois os outros fármacos aumentam a penetração intracelular da gentamicina¹⁶⁰.

SULFATO DE AMICACINA

Maria Inês de Toledo, Simone Sena Farina e Thaísa Borim

Na Rename 2006: item 5.1.4

Apresentação ¹⁶⁰

- Solução injetável 50 mg/mL e 250 mg/mL.

Indicação ^{7, 160}

- Infecções hospitalares graves causadas por bacilos Gram negativos aeróbios e *Enterococcus* sp resistentes a gentamicina (preferencialmente infecções ginecológicas, abdominais, urinárias, pneumonia de aspiração em pacientes hospitalizados, infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em casos de fibrose cística).

Contra-indicação ^{1, 7}

- Hipersensibilidade à amicacina e outros aminoglicosídeos.

Precauções ^{2-3, 7}

- Cautela em pacientes com miastenia grave, síndrome de Parkinson, intolerância a aminoglicosídeos, desidratados, crianças e neonatos (meia-vida aumentada), idosos (diminuição de função renal).
- Aminoglicosídeos apresentam atividade limitada contra cocos Gram positivos, não devendo ser usados isoladamente em infecções causadas por esses agentes.
- Duração de tratamento deve ser a mais curta possível para evitar efeitos adversos (geralmente até 14 dias).
- Utilização por período superior a 10 dias, exige monitoramento de níveis séricos e função renal (ver apêndice D), auditiva e vestibular.
- Não usar concomitantemente com outros fármacos ototóxicos ou nefrotóxicos.
- Não deve ser misturada a outros fármacos em mesma seringa ou mesmo equipo de soro, devido à freqüente incompatibilidade medicamentosa.
- Intervalo entre administrações costuma corresponder a 4 meias-vidas; para maior segurança, níveis séricos devem ser monitorizados.
- Apresenta efeito pós-antibiótico que propicia uso de dose única diária (ou seja, dose total de 24 horas administrada em uma vez) e diminui nefrotoxicidade, exceto no tratamento de endocardite por *Streptococcus viridans*, em que a eficácia de doses únicas não foi comprovada.
- Manter o paciente bem hidratado e aumentar a hidratação caso apareçam cilindros, leucócitos, eritrócitos ou albumina na urina.
- Soluções contendo metabissulfito de sódio podem causar reações alérgicas.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ⁷

Adultos

- Dar 15 mg/kg/dia, por vias intramuscular e intravenosa, em dose única diária (preferível) ou a cada 8 horas, por 7 a 10 dias. Dose máxima: 15 mg/kg/dia.

Crianças

- Dar 15 mg/kg/dia, por vias intramuscular e intravenosa, em dose única diária (preferível) ou a cada 8 horas, por 7 a 10 dias.

Neonatos

- Dar 10 mg/kg/dose, por via intramuscular, seguidos de 7,5 mg/kg/dose, a cada 12 horas. Admite infusão intravenosa, durante 60-120 minutos.

Ajuste de dose:

- Em insuficiência renal crônica, manter a dose usual e aumentar o intervalo entre administrações, de acordo com a depuração de creatinina.
- DCE superior a 50 mL/minutos – intervalos de 12 horas.
- DCE entre 10 e 50 mL/minutos – intervalos de 12 a 18 horas.

- DCE inferior a 10 mL/minutos – intervalos de 24 horas.

Observações

- O efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos justifica seu emprego em dose única diária, sem prejuízo de eficácia e com menor toxicidade.
- A via intravenosa admite injeção lenta, acima de 2 a 3 minutos, e infusão durante 30 a 120 minutos de solução preparada por adição de 500 mg a 100 ou 200 mL de solução diluente estéril, como solução salina a 5%, dextrose em água ou qualquer outra solução compatível.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Pico sérico: 1 hora (intramuscular), 15 a 30 minutos (intravenosa).
- Meia-vida plasmática: 2 a 3 horas (adultos com função renal normal), 28 a 86 horas (insuficiência renal grave e anúria), 4 a 5 horas (neonatos a termo), 7 a 9 horas (neonatos de baixo peso).
- Biotransformação: não há.
- Excreção: renal (80%, em forma inalterada) nas primeiras 8 horas após injeção intramuscular; o restante é excretado em 24 horas; excreção biliar (20%).
- É removida por hemodiálise.

Efeitos adversos ⁵

- Ototoxicidade vestibular e coclear (3% a 5%): perda auditiva (0,5%, às vezes irreversível) e/ou dificuldade de equilíbrio, zumbidos, vertigem.
- Nistagmo, tontura, marcha instável.
- Náuseas, vômitos.
- Nefrotoxicidade (2% a 25%), elevação transitória de creatinina sérica e azotemia, albuminúria, sedimento urinário alterado e oligúria.
- Paralisia muscular aguda e apnéia em pacientes submetidos a medicamentos anestésicos e bloqueadores neuromusculares periféricos.
- Erupções cutâneas, urticária, dermatite exfoliativa, alopecia (menos de 1%).
- Febre.
- Cefaléia, parestesia, tremores.
- Eosinofilia.
- Artralgia, fraqueza.

Interações medicamentosas ⁷

- Sinergia com penicilinas e cefalosporinas contra infecções por bacilos Gram negativos aeróbios ou cocos Gram positivos e com vancomicina contra pneumococos resistentes à penicilina.
- Aumento de nefrotoxicidade com: diuréticos de alça, cefalosporinas, cisplatina, ciclosporina, anfotericina B, contrastes radiológicos, foscarnete, vancomicina.
- Aumento de ototoxicidade com: furosemida, ácido etacrínico, carboplatina.
- Aumento de neurotoxicidade com: agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não despolarizantes e de antibióticos polipeptídios.
- Ibuprofeno, indometacina intravenosa, enflurano e metoxiflurano potencializam os efeitos tóxicos.
- Gliconato de cálcio administrado intravenosamente reverte o bloqueio neuromuscular.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- 1,3 g de sulfato de amicacina = 1 g de amicacina.
- A solução é incolor e estável à temperatura ambiente por até dois anos. Pode escurecer para amarelo pálido, devido à oxidação, sem afetar a atividade.
- Contém metabissulfito de sódio.
- Pode ser diluída em água para injeção, dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,2%, 0,45% e 0,9% e Ringer lactato.

- Incompatibilidade medicamentosa com penicilinas. Antes da administração deve-se inspecionar visualmente a solução para verificar a existência de partículas.
- É estável por 24 horas à temperatura ambiente em concentrações que variam de 0,25 a 5 mg/mL.

SULFATO DE GENTAMICINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: itens 5.1.4, 5.1.14 e 19.2

Apresentações

- Solução injetável 10 mg/mL e 40 mg/mL.
- Colírio 5 mg/mL.
- Pomada oftálmica 5 mg/g.

Indicações^{1,5}

- Infecções hospitalares graves causadas por bacilos Gram negativos aeróbios e *Enterococcus* sp (preferencialmente infecções ginecológicas, abdominais, urinárias, pneumonia de aspiração em pacientes hospitalizados, infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em casos de fibrose cística).
- Tratamento adjuvante de tracoma.
- Tratamento de infecções oftálmicas por bacilos Gram negativos aeróbios.

Contra-indicação^{1,5}

- Hipersensibilidade a gentamicina e outros aminoglicosídeos.

Precauções^{1,5}

- Cautela em pacientes com miastenia grave, síndrome de Parkinson, intolerância a aminoglicosídeos, desidratados, crianças e neonatos (meia-vida aumentada), idosos (diminuição de função renal).
- Aminoglicosídeos apresentam atividade limitada contra cocos Gram positivos, não devendo ser usados isoladamente em infecções causadas por esses agentes.
- Duração de tratamento deve ser a mais curta possível para evitar efeitos adversos (geralmente até 14 dias).
- Utilização por período superior a 10 dias, exige monitoramento de níveis séricos e funções renal, auditiva e vestibular.
- Não usar concomitantemente com outros fármacos ototóxicos ou nefrotóxicos.
- Não deve ser misturada a outros fármacos em mesma seringa ou mesmo equipo de soro, devido à freqüente incompatibilidade medicamentosa.
- Intervalo entre administrações costuma corresponder a 4 meias-vidas; para maior segurança, níveis séricos devem ser monitorizados.
- Apresenta efeito pós-antibiótico que propicia uso de dose única diária (ou seja, dose total de 24 horas administrada em uma vez) e diminui nefrotoxicidade, exceto no tratamento de endocardite por *Streptococcus viridans*, em que a eficácia de doses únicas não foi comprovada.
- Manter o paciente bem hidratado e aumentar a hidratação caso apareçam cilindros, leucócitos, eritrócitos ou albumina na urina.
- Ajustar a dose ou interromper o tratamento quando houver diminuição da função renal (ver apêndice D).
- Soluções contendo metabissulfito de sódio podem causar reações alérgicas.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração^{5,162}

- Infecções hospitalares graves.

Adultos

- 4 a 7 mg/kg/dia, 1 vez ao dia, por 7 a 10 dias. Dose máxima: 15 mg/kg/dia.
- Paciente em hemodiálise: 1,0 a 1,7 mg/kg, após cada sessão de diálise.

Crianças

- Prematuros e neonatos com até 1 semana de vida: 2,5 mg/kg, a cada 12 horas.
- Neonato com mais de 1 semana a 5 anos: 2,5 mg/kg, a cada 8 horas.
- Paciente em hemodiálise: 2,0 mg/kg, após cada sessão de diálise.

Ajuste de dose

- Em insuficiência renal crônica, manter a dose usual e aumentar o intervalo entre administrações, de acordo com a depuração de creatinina endógena (DCE).
- DCE superior a 50 mL/minutos: intervalo de 8 a 12 horas.
- DCE entre 10 e 50 mL/minutos: intervalo de 12 horas.
- DCE inferior a 10 mL/minutos: intervalo de 24 horas.
- Ou de acordo com a fórmula: creatinina sérica (mg/100 mL) x 8 horas = intervalo entre as doses (horas).

Observação

- A administração intravenosa pode ser por injeção direta lenta (acima de 2 a 3 minutos), ou infusão intermitente de solução com 500 mg de gentamicina em 100 mL ou 200 mL de solução diluente injetável (cloreto de sódio a 0,9%, glicose a 5% em água ou outra solução compatível), durante 30 a 120 minutos.

Indicações de uso oftálmico**Adultos e crianças**

- Pomada: aplicar pequena quantidade no(s) olho(s) afetado(s), 2 a 3 vezes ao dia, enquanto necessário.
- Colírio: pingar 1 a 2 gotas no(s) olho(s) afetado(s), a cada hora, enquanto necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Início de efeito: 6 a 12 horas.
- Pico sérico: 1 hora (intramuscular), 15 a 30 minutos (intravenosa).
- Meia-vida plasmática: 1,5 a 4 horas (adultos com função renal normal).
- Biotransformação: não há.
- Excreção: renal (70% a 100%).
- É removida por hemodiálise (70% a 80% após cada 12 horas).

Efeitos adversos ^{1, 5, 6}

- Ototoxicidade vestibular e coclear (3% a 5%), perda auditiva (0,5%, às vezes irreversível) e/ou dificuldade de equilíbrio, zumbidos.
- Vertigem, nistagmo, tontura, marcha instável, cefaléia, parestesia, tremores.
- Náuseas, vômitos.
- Nefrotoxicidade (2% a 25%), elevação transitória de creatinina sérica e uremia, albuminúria, sedimento urinário alterado e oligúria.
- Bloqueio neuromuscular, paralisia muscular aguda e apnéia em pacientes submetidos a medicamentos anestésicos e bloqueadores neuromusculares periféricos, fraqueza.
- Erupções cutâneas, urticária, dermatite exfoliativa, alopecia.
- Febre.
- Eosinofilia.
- Artralgia.

Interações medicamentosas ⁵

- Sinergia com penicilinas e cefalosporinas contra infecções por bacilos Gram negativos aeróbios ou cocos Gram positivos e com vancomicina contra pneumococos resistentes a penicilina.

- Aumento de nefrotoxicidade com: diuréticos de alça, cefalosporinas, cisplatina, ciclosporina, anfotericina B, contrastes radiológicos, fosfocarnete, vancomicina.
- Aumento de ototoxicidade com: furosemida, ácido etacrínico, carboplatina.
- Aumento de neurotoxicidade com: agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não-despolarizantes e de antibióticos polipeptídios.
- Ibuprofeno, indometacina intravenosa, enflurano e metoxiflurano potencializam os efeitos tóxicos.
- Gliconato de cálcio administrado intravenosamente reverte o bloqueio neuromuscular.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Manter à temperatura de 2 a 30 °C.
- Utilização de seringas plásticas reduz a eficácia da gentamicina em até 16%.
- Compatível com: água para injeção, dextrano 40, manitol 20%, Ringer lactato e solução salina.
- Incompatível com: ampicilina, alopurinol, anfotericina B, cefazolina, cefepima, cefamandol, clindamicina, furosemida, heparina, idarrubicina, indometacina, meglumina, fenitoína, propofol, varfarina, filgrastim, nafcilina, ticarcilina, solução lipídica 10%.

5.1.5 Sulfonamídeos e anti-sépticos urinários

Sulfas foram os primeiros antimicrobianos sistêmicos a terem uso clínico eficaz em infecções bacterianas de seres humanos. O uso indiscriminado desses agentes gerou progressiva resistência microbiana. Isso, aliado ao surgimento de novos antibióticos, fez diminuir o emprego de sulfas, restringindo-o a situações muito particulares, como infecções intestinais e urinárias. A associação a trimetoprima caracterizou-se por aumento de eficácia e ampliação de espectro antibacteriano. A consequência clínica desse sinergismo foi a possibilidade de emprego da combinação no tratamento de infecções causadas por variados agentes em múltiplas localizações. Sulfas são bacteriostáticas e exercem sua ação sobre bactérias Gram positivas e negativas. *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. ducrey*, *C. diphtheriae*, *B. anthracis*, *C. trachomatis*, *V. cholerae*, *Nocardia* e *Actinomyces* são altamente sensíveis *in vitro*, encontrando-se boa correlação com efeitos *in vivo*. Há mínimas diferenças de atividade antimicrobiana entre os vários representantes, sendo sua escolha dependente das propriedades farmacocinéticas¹⁶³.

Como anti-séptico urinário, selecionou-se nitrofurantoína que atinge altos níveis urinários, tem baixa resistência induzida mesmo em uso prolongado e atividade contra muitas espécies microbianas. Constitui alternativa de tratamento de infecções urinárias agudas não-complicadas e terapia supressiva de infecções urinárias recorrentes. Não pode ser usada em infecções sistêmicas por não atingir níveis plasmáticos eficazes em doses seguras¹⁶³.

Nitrofurantoína é anti-séptico urinário, usado na terapia supressiva de infecções urinárias recorrentes. Apresenta baixa resistência induzida mesmo em uso prolongado. É alternativa para infecção urinária aguda não-complicada e terapia supressiva de infecção urinária recorrente.

Sulfadiazina é sulfa absorvível, de absorção e excreção rápidas. É agente alternativo em infecções urinárias agudas não-complicadas, adquiridas na comunidade. Apesar de haver cepas de *Escherichia coli* resistentes, há melhora clínica na maioria dos casos, o que pode refletir a natureza autolimitante do processo. Também é utilizada no tratamento supressivo de infecções urinárias recorrentes (mais de três recidivas ao ano), nas quais menores doses são administradas por prazo mínimo de seis meses. Esse uso é questionável, em função da possibilidade de induzir resistência em coliformes intestinais. Só na vigência do trata-

mento supressivo se observa diminuição do número de recidivas sintomáticas. Bacteriúria da gestante pode ser controlada por curtos cursos de terapia com sulfadiazina, desde que não administrados nas quatro últimas semanas da gravidez, pelo risco de induzir efeitos adversos no recém-nascido. Ainda é prescrita em nocardiose (isolada ou associada à ampicilina, eritromicina ou estreptomicina), toxoplasmose (em associação com pirimetamina), linfogranuloma venéreo, pneumonia por *Chlamydia* e profilaxia de febre reumática em pacientes alérgicos à penicilina.

Sulfametoxazol + trimetoprima mostrou-se associação sinérgica, ampliando o espectro de ação da sulfa de absorção e duração intermediárias. A similaridade farmacocinética entre os componentes possibilitou a associação em dose fixa. Seu espectro de atividade antimicrobiana abrange grande número de bactérias Gram positivas e Gram negativas. *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *S. typhi*, *C. trachomatis*, *C. diphtheriae*, *H. ducrey*, *N. asteroides*, *P. carinii*, *P. pseudomallei*, *Escherichia coli*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae* são algumas das espécies bacterianas altamente sensíveis à associação. No entanto, clotrimoxazol não é ativo contra *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* (e outros anaeróbios), *Treponema pallidum* e enterococos. Indica-se clotrimoxazol em quase todas as formas de infecções urinárias (infecção urinária aguda não-complicada, infecção urinária recorrente, pielonefrite não-complicada, síndrome uretral com piúria) causadas por Microorganismos a ele sensíveis, tanto em adultos como em crianças. Na gravidez, está contra-indicado, já que trimetoprima é um antimetabólito (antifólico). A associação é eficaz em prostatite bacteriana aguda. Em prostatite crônica bacteriana, uma revisão não-sistemática identificou oito séries de casos retrospectivas (n = 1140 homens) em que os índices de cura com a associação variaram de 0–71%. Cerca de 30% dos homens curaram quando tratados ao menos por 90 dias¹⁶⁴. Linfogranuloma venéreo e cancróide, bem como infecções concomitantes de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* mostram-se suscetíveis a tratamento com trimetoprima/ sulfametoxazol. Pode ser uma alternativa no tratamento de infecções por *S. typhi*, eliminando o estado de portador. Também pode ser dada em shigeloses, especialmente nas induzidas por cepas resistentes a ampicilina, diarreia infantil causada por *Escherichia coli*, profilaxia da diarreia dos viajantes e cólera, embora se descrevam cepas resistentes. Em bronquite aguda, sinusite, pneumonite e na exacerbação aguda de bronquite crônica causadas por *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, clotrimoxazol é primeira escolha. O mesmo se verifica no tratamento de pneumonia por *P. carinii* em pacientes imunodeprimidos¹⁶⁵. Otites médias agudas em crianças causadas por *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* e *H. influenzae* são responsivas a clotrimoxazol que se constitui em alternativa viável para cepas resistentes à ampicilina ou em pacientes alérgicos a penicilinas.

NITROFURANTOÍNA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2006: item 5.1.5

Apresentações

- Comprimido de 100 mg.
- Suspensão oral de 5 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4-8}

- Tratamento de infecções urinárias não complicadas.
- Tratamento supressivo de infecções urinárias recorrentes.

Contra-indicações^{1, 2, 4-8}

- Hipersensibilidade à nitrofurantoína.

Antiinfectantes

- Insuficiência renal grave.
- Lactentes com menos de um mês de idade.
- Gravidez a termo ou durante o trabalho de parto.
- Porfiria.

Precauções ^{1, 2, 4-8}

- Insuficiência renal (ver apêndice D), deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, doenças pulmonares crônicas, insuficiência hepática (ver apêndice C), doenças neurológicas, doenças alérgicas, anemia, diabetes melito, desequilíbrio eletrolítico, deficiência de vitamina B, doenças debilitantes e deficiência de folato.
- Suspender imediatamente o tratamento se ocorrerem reações pulmonares (pneumonia intersticial e fibrose pulmonar) e hepáticas graves (hepatite).
- Associa-se a neuropatia periférica (rara).
- Pode causar resultado falso positivo de glicose na urina com o método de substâncias redutoras.
- A urina pode ser colorida de amarelo ou marrom.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4-8}

Adultos

Infecções urinárias não complicadas

- De 50 a 100 mg, por via oral, a cada 6 horas, por 7 dias.

Supressão de infecções urinárias recorrentes

- De 50 a 100 mg, por via oral, ao deitar, por 6 a 12 meses.

Crianças

Infecções urinárias não complicadas

- De 5 a 7 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a cada 6 horas, por 7 dias.
- Dose máxima: 400 mg/dia.

Supressão de infecções urinárias recorrentes

- De 1 a 2 mg/kg, por via oral, ao deitar, por 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁸

- A forma de macrocristais tem absorção mais lenta e pode provocar maior irritação gastrointestinal. A forma microcristalina é rápida e completamente absorvida. Presença de alimento aumenta a biodisponibilidade.
- Atinge altas concentrações no trato urinário.
- Metabolismo: tecidos corporais e fígado.
- Excreção renal e biliar.
- Meia-vida: 20 a 60 minutos.
- É dialisável.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6}

- Perda de apetite, náusea e vômito.
- Icterícia colestática, necrose hepática, hepatite.
- Anemia hemolítica.
- Reação de hipersensibilidade.
- Neuropatia.
- Doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar, cianose.
- Dermatite exfoliativa, alopecia transitória.
- Hipertensão intracraniana benigna.
- Pancreatite.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de nitrofurantoína: probenecida (diminui a excreção renal).
- Redução de efeito de nitrofurantoína: antiácidos (diminuem a absorção).
- Fluconazol: aumento do risco de toxicidade hepática e pulmonar.

Orientações aos pacientes ^{4, 7, 8}

- Recomenda-se administração com alimentos ou leite para amenizar a irritação gastrointestinal e aumentar a absorção oral.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes do uso.
- Orientar que a suspensão oral pode ser misturada com água, suco de frutas, leite ou fórmulas infantis.
- Alertar que pode ocorrer coloração da urina.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 7, 8}

- Armazenar em recipiente bem fechado e ao abrigo da luz.
- Adquire cor na presença de álcalis ou luz e decompõe-se em contato com metais, exceto alumínio e aço inoxidável.
- Armanezar comprimidos à temperatura entre 15 e 30 °C.
- Armazenar a suspensão oral à temperatura entre 20 e 25°C. Agitar bem antes de usar. Evitar o congelamento.

SULFADIAZINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: itens 5.1.5 e 5.6.2.3**Apresentação**

- Comprimido 500 mg.

Indicações ^{1, 5, 163}

- Infecções urinárias agudas não complicadas.
- Toxoplasmose.
- Nocardiose.

Contra-indicações ^{1, 5}

- Porfíria.
- Hipersensibilidade a sulfadiazina ou outras sulfonamidas.
- Crianças com menos de 2 meses (exceto com toxoplasmose congênita).

Precauções ^{1, 5}

- Cautela em pacientes com funções hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D) comprometidas, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, distúrbios hematológicos e predisposição à deficiência de folato.
- Observa-se resistência adquirida crescente à sulfadiazina que é cruzada em relação a todos os derivados sulfonamídicos.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B/D (ao termo) (ver apêndice A).

Esquemas de administração ⁵**Adultos***Tratamento de infecções urinárias agudas não complicadas*

- De 2 a 4 g/dia, por via oral, fracionados a intervalos de 6 horas, por 3 a 5 dias.

Toxoplasmose aguda

- Dar 2 g, por via oral, seguido de 1 g, por via oral, a intervalos de 6 horas, em combinação com pirimetamina (25 a 100 mg, por via oral, 1 vez ao dia) e folinato de cálcio (5 a 10 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 3-6 semanas.

Nocardiose

- Dar 2 g iniciais, por via oral, seguidos de 1,5 g por via oral, a intervalos de 6 horas, por 6 meses.

Crianças*Tratamento de infecções urinárias agudas não complicadas*

- Dar 75 mg/kg/dose, por via oral, seguidos de 150 mg/kg/dia, divididos em 4 a 6 doses, por 3 a 5 dias.

Toxoplasmose aguda

- De 85 a 120 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a intervalos de 6 a 12 horas, em combinação com pirimetamina (1 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia) e folinato de cálcio (5 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 3 a 6 semanas.

Toxoplasmose congênita

- Dar 100 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a intervalos de 12 horas, em combinação com pirimetamina (1 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia) e folinato de cálcio (5 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 6 meses; após pirimetamina (1 mg/kg/dia, por via oral, 3 vezes por semana) e folinato de cálcio (10 mg, por via oral, a cada 3 dias), durante 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Pico sérico: 3 a 6 horas.
- Meia-vida: 10 horas.
- Distribuição: competem com a bilirrubina pela ligação protéica plasmática, o que leva ao aumento dos níveis séricos da forma não-conjugada dessa última.
- Metabolismo: hepático.
- Eliminação: renal (60% a 85%); alcalinização da urina torna mais rápida a excreção e melhora a solubilidade urinária da sulfá.

Efeitos adversos ^{1, 5, 6, 163}

- Náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, estomatite, hepatite e pancreatite.
- *Rash* cutâneo, reações de fotossensibilidade, dermatite exfoliativa, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica.
- Reação de hipersensibilidade.
- Cefaléia, depressão, convulsão, ataxia, vertigem, insônia e alucinação.
- Granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, púrpura e hipoprotrombinemia.
- Nefrotoxicidade, cristalúria e nefrite intersticial.
- Icterícia, hepatomegalia, necrose hepática e alterações de provas funcionais hepáticas (0,1%).
- Hiperbilirrubinemia e *kernicterus* em recém-nascidos e lactentes, se o fármaco é dado à gestante no último mês de gravidez, à puérpera que amamenta ou no período perinatal (até 2 meses de vida).

Interações medicamentosas ⁵

- Sulfadiazina aumenta os efeitos de: metotrexato, sulfoniluréias e anticoagulantes orais, fenitoína.
- Sulfadiazina reduz a eficácia de ciclosporina.
- Aumento do efeito antimicrobiano de sulfadiazina com: trimetoprima, pirimetamina, prata.
- Diminuição do efeito antimicrobiano de sulfadiazina: anestésicos locais de tipo éster (procaína), derivados de PABA.
- Metenamina aumenta o risco de cristalúria.
- Alcalinizantes aumentam a velocidade de absorção da sulfonamida.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar para ingerir bastante líquido para evitar cristalúria.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Deve-se manter à temperatura de 15 a 30 °C, protegida da luz.

ATENÇÃO: sulfadiazina isolada não tem indicação preferencial em nenhuma infecção e, mesmo como segunda escolha. Tem uso muito restrito.

SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: itens 5.1.5 e 5.4**Apresentações**

- Comprimido 400 mg + 80 mg.
- Solução injetável (80 mg + 16 mg)/mL.
- Suspensão oral (40 mg + 8 mg)/mL.

Indicações ^{1, 5, 163}

- Tratamento de pneumocistose.
- Tratamento de infecção do trato urinário (infecção urinária aguda não-complicada ou complicada, pielonefrite não-complicada, síndrome uretral com piúria).
- Tratamento supressivo de infecção urinária recorrente.
- Bacteriúria assintomática na gestante (exceto nas 4 últimas semanas antes do termo).
- Prostatite aguda e crônica.
- Uretrite gonocócica.
- Bronquite aguda.
- Otite média.

Contra-indicações ^{1, 5}

- Hipersensibilidade a sulfonamida ou trimetoprima.
- Porfíria.
- Anemia megaloblástica devido à deficiência de folato.
- Uso concomitante de metotrexato.

Precauções ^{1, 5, 6}

- Reajustar esquema em insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática.
- Cautela em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, predisposição à deficiência de folato, hipercalemia, alterações hematológicas, asma e idosos.
- Não empregar em crianças com menos de 6 meses.
- Em presença de *rash* cutâneo, suspender o uso imediatamente.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 163, 166}**Adultos***Tratamento de pneumocistose*

- De 75 a 100 mg, por via intravenosa, seguidos de 15 a 20 mg/kg/dia, fracionados a intervalo de 6 a 8 horas, por 14 a 21 dias. Ou
- Dar 100 mg, por via oral, inicialmente, seguidos de 20 mg/kg/dia, fracionados a intervalos de 6 a 8 horas, por 14 a 21 dias, em portadores de HIV/aids, respectivamente. Nesses, a terapia pode durar enquanto a contagem de linfócitos CD4 for inferior a 200/mm³.

Tratamento de infecções do trato urinário

- Infecção urinária aguda não-complicada: 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 3 dias.
- Infecção urinária aguda complicada: 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 7 dias.
- Infecção urinária recorrente (tratamento supressivo): 400 mg + 80 mg, a cada 48 horas, por 180 dias ou 200 mg + 40 mg, por via oral, em dose única (profilaxia pós-coital).
- Pielonefrite não-complicada: 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 14 dias.
- Síndrome uretral com piúria: 2.400 mg + 480 mg, por via oral, em dose única.

Antiinfectantes

- Bacteriúria assintomática na gravidez (exceto nas 4 últimas semanas antes do termo): 800 mg + 160 mg, por via oral, a cada 12 horas, por 7 a 10 dias.

Crianças

Tratamento de infecção urinária

- De 6 a 12 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 12 horas, por 3 a 5 dias.

Tratamento de exacerbação aguda de bronquite

- Dar 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 6 horas, por 10 dias.

Tratamento de otite média

- Dar 8 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 12 horas, por 10 dias.

Observação

- Dose intravenosa para tratamento de infecções graves: 8 a 12 mg/kg/dia, divididos a cada 6 horas.

Ajuste de dose (intravenosa e oral) em insuficiência renal

- Depuração de creatinina endógena (DCE) superior a 30 mL/minutos: dose padrão.
- DCE entre 15 e 30 mL/minutos: 50% da dose padrão.
- DCE inferior a 15 mL/minutos: uso não recomendado.
- Na hemodiálise, deve ser feita a suplementação de 50% da dose padrão após cada sessão de diálise.
- Ajuste de dose (baseado na dose de trimetoprima) em paciente com insuficiência renal infectado com HIV, de acordo com a DCE.

Tratamento de pneumonia por *Pneumocystis carinii*:

- DCE superior a 30 mL/minutos: 15-20 mg/kg/dia, dividido em 3 a 4 doses.
- DCE entre 15 e 30 mL/minutos: 5 mg/kg/dose, a cada 6 a 8 horas, por 48 horas seguido de 3,5 a 5 mg/kg/dose 12 a 12 horas.
- DCE inferior a 15 mL/minutos: 7 a 10 mg/kg/dia, dividido em 1 a 2 doses.
- Hemodiálise: 7 a 10 mg/kg após diálise.

Em profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii*

- DCE superior a 30 mL/minutos: 160 mg, 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 80 mg 1 vez ao dia, em 7 doses por semana.
- DCE entre 15 e 30 mL/minutos: 80 mg, 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 40 mg 1 vez ao dia em 7 doses por semana.
- DCE inferior a 15 mL/minutos: 80 mg, 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 40 mg 1 vez ao dia em 7 doses por semana, ou utilização de terapia alternativa.
- Hemodiálise: 80 mg 1 vez ao dia, dividido em 3 a 7 doses por semana, ou 40 mg 1 vez ao dia em 7 doses por semana administrado após cada diálise.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Pico de concentração plasmática: 1 a 4 horas (oral).
- Meia-vida: 8 a 11 horas sulfametoxazol e 6 a 17 horas trimetoprima.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (10% a 30% sulfametoxazol e 50% a 75% trimetoprima).

Efeitos adversos ^{1, 5, 6, 163}

- *Rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite alérgica e necrólise epidérmica tóxica, vasculite.
- Arritmia cardíaca e miocardite.
- Hipouricemia, hipercalcemia, hipoglicemia, hiponatremia e acidose metabólica.
- Esofagite, pancreatite, enterocolite pseudomembranosa.
- Agranulocitose, anemias aplásica, megaloblástica e hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, eosinofilia e trombocitopenia.

- Hepatite, icterícia, necrose hepática e hepatotoxicidade.
- Reações de hipersensibilidade graves, lúpus eritematoso sistêmico.
- Ataxia, meningite, dor de cabeça, parkinsonismo, tremor, convulsão, ansiedade, delírio, depressão e psicose.
- Nefrotoxicidade, urolitíase, cristalúria e nefrite intersticial.
- Febre.
- Náuseas, vômitos e diarreia.

Interações medicamentosas⁵

- A associação aumenta os efeitos de: metotrexato, sulfoniluréias e anticoagulantes orais, fenitoína, antiarrítmicos de classe IA, antidepressivos tricíclicos, digoxina, pirimetamina.
- Aumento do efeito antimicrobiano da associação: pirimetamina.
- Com enalapril induz hipercalemia, devido ao efeito aditivo na inibição da secreção de potássio.
- Com etanol, há surgimento de rubor, transpiração, palpitação e sonolência.

Orientação aos pacientes⁵

- Orientar para a importância de ingerir bastante líquido, para evitar cristalúria.
- Orientar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Deve-se manter à temperatura de 25 °C, protegido de calor, umidade e ao abrigo de luz.
- Para cada ampola de 5 mL deve-se adicionar 125 mL de glicose 5%. Após diluição, a solução não deve ser refrigerada. Administrar dentro de 6 horas.
- Em caso de paciente com restrição hídrica, para cada ampola de 5 mL deve-se adicionar 75 mL de glicose 5%. Administrar dentro de 2 horas.
- Descartar a solução se cristalizar.
- A infusão intravenosa deve ser feita durante 60 a 90 minutos. Devem-se evitar infusões rápidas ou injeções em *bolus*.

ATENÇÃO: eficácia microbiológica e evidências de níveis I e II sustentam a primazia de sulfametoxazol + trimetoprima na maioria dos quadros de infecção urinária.

5.1.6 Macrolídeos

Macrolídeos foram, durante muitos anos, considerados antibióticos substitutivos das penicilinas para tratamento de infecções em pacientes alérgicos a elas¹⁶⁷. Eritromicina, de origem natural, é o protótipo do grupo. Diversos congêneres semi-sintéticos foram produzidos, mas somente azitromicina e claritromicina têm uso clínico corrente. Apresentam maior estabilidade em meio ácido, melhor disponibilidade por via oral, maior duração de efeito, melhor atividade sobre bactérias de desenvolvimento intracelular e aumento da concentração intrafagocitária. Sua ação pode ser bacteriostática ou bactericida, dependendo de concentrações, tamanho do inóculo e microorganismos infectantes. Os agentes macrolídeos mostram espectro de atividade similar, mas apresentam algumas diferenças. Múltiplos mecanismos de resistência têm sido descritos, incluindo resistência intrínseca por baixa permeabilidade de Microorganismos Gram negativos, aumento de efluxo e modificação do sítio de ligação no ribossoma mediados por plasmídeos e inativação por clivagem enzimática, também intermediada por plasmídeos¹⁶⁸.

Azitromicina tem, comparativamente à eritromicina, maior atividade contra Microorganismos Gram negativos e menor contra Gram positivos. Apresenta resistência cruzada com eritromicina. Tem indicação em doenças sexualmente transmissíveis induzidas por *Chlamydia trachomatis* (uretrite e cervicite), *U.*

urealyticum, *H. ducrey* (cancróide), *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *M. homines* (doença inflamatória pélvica) e *T. pallidum* pela facilidade de administração em dose única. Em revisão sistemática Cochrane¹⁶⁹ mostrou-se tão eficaz quanto doxiciclina e igualmente bem tolerada no manejo de infecção sexualmente transmissível causada por *Chlamydia trachomatis*, com a vantagem de poder ser usada em gestantes. O mesmo benefício acontece no tratamento do tracoma ocular, em que dose única substitui o tratamento tópico por seis semanas com tetraciclina ou a administração oral de doxiciclina e ainda possibilita a administração em gestantes e crianças menores de oito anos acometidas pela doença. Em 2003, o Comitê de Especialistas da OMS em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais recomendou a restrição de uso de azitromicina para as indicações apontadas¹⁷⁰. O tratamento de massa, talvez suplementado por uso subsequente e periódico de pomada ocular de tetraciclina em pessoas com a doença ativa, pode interromper a transmissão ocular de infecção por *Chlamydia trachomatis*¹⁷¹. Em ensaio clínico¹⁷², azitromicina por via oral foi comparada à penicilina G benzatina por via intramuscular para tratamento de sífilis. As taxas de cura se equivaleram: 97,7% e 95%, respectivamente. Azitromicina tem sido recomendada pela *American Heart Association* como alternativa à penicilina para profilaxia de endocardite bacteriana em adultos com alergia penicilínica submetidos a procedimentos orais, respiratórios ou esofágicos. Para a profilaxia de endocardite bacteriana em crianças, clindamicina em suspensão oral tem sido substituída por azitromicina¹⁷³. Relatos de toxicidade hepática com azitromicina estão sendo descritos na literatura, relacionados à idade superior a 65 anos. Os sintomas aparecem entre o 3º e o 10º dias de tratamento, e a recuperação ocorre entre o 4º e 60º dias. Azitromicina foi considerada o agente agressor devido à relação temporal com os sintomas clínicos dos pacientes. A hepatotoxicidade ocorreu mesmo em terapias curtas¹⁷⁴.

Claritromicina apresenta menores concentrações inibitórias mínimas contra bactérias Gram positivas sensíveis, como estreptococos, mas estreptococos e estafilococos resistentes à eritromicina também o são a claritromicina. Deve ter uso preferencial em micobacterioses atípicas e erradicação de *Helicobacter pylori* para evitar resistência microbiana a esses microorganismos. Na erradicação de *H. pylori*, claritromicina em associação com amoxicilina mostrou infrequente resistência primária, efeitos adversos mais aceitáveis em comparação a outras associações e menor duração de tratamento, tornando-a custo-efetiva (ver item 15.3, página 676). A incidência geral de efeitos adversos com claritromicina varia de 4% a 30%. Em um ensaio clínico randomizado e multicêntrico, claritromicina e penicilina V foram bem toleradas, porém as queixas gastrointestinais predominaram com claritromicina. Diarréia, vômito e dor abdominal foram relatados por 35 (14%) dos pacientes tratados¹⁷⁵.

Eritromicina tem espectro antimicrobiano relativamente extenso, incluindo cocos aeróbios Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*) bacilos Gram positivos (*Corynebacterium diphtheriae*) bacilos aeróbios Gram negativos (*Campylobacter foetus*, *Legionella pneumophila* e *Bordetella pertussis*), *Chlamydia sp.*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae* e *M. avium* complexo. *Neisseria sp.* não produtora de penicilinase lhe é sensível. Proporção progressivamente crescente de cepas de *S. pneumoniae* tem-se mostrado resistentes à eritromicina e outros macrolídeos, em particular entre cepas com resistência às penicilinas. *S. aureus* meticilina-resistentes são resistentes à eritromicina. Tem pouca atividade contra *H. influenzae*. Enterobacteriáceas e *Bacteroides fragilis* são usualmente resistentes. É comercializada como ésteres (estolato, estearato e etilsuccinato) que possibilitam administração oral e intramuscular e mascaramento do amargor da eritromicina base. Estolato e etilsuccinato, mais estáveis em meio ácido, têm melhor absorção gastrointestinal, não prejudicada pela presença de alimentos. O

estolato de eritromicina não é recomendado a hepatopatas e gestantes, devido ao risco de desenvolvimento de hepatite colestática de fundo alérgico. Estolato pode ser usado em crianças. Estearato de eritromicina tem uso restrito para tratamento de infecções por microorganismos Gram positivos em gestantes alérgicas às penicilinas. O uso é limitado primariamente pelos efeitos adversos gastrintestinais (dor epigástrica, diarreia, náusea e vômito), condicionantes de que cerca de um terço dos pacientes não complete a terapia. Além disso, necessidade de múltiplas doses diárias e regime de tratamento prolongado podem também comprometer a efetividade da terapia pela redução da adesão do paciente.

AZITROMICINA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2006: itens 5.1.6 e 5.1.13

Apresentações

- Comprimido de 500 mg.
- Suspensão oral de 40 mg/mL.

Indicações¹

- Tratamento em dose única de infecção genital por *Chlamydia trachomatis*.
- Tratamento do tracoma.

Contra-indicações^{1, 5}

- Hipersensibilidade a azitromicina e outros macrolídeos.

Precauções^{1, 4, 5}

- Pode mascarar sintomas de sífilis e gonorréia.
- Pode causar colite pseudomembranosa.
- Foi relatado prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma em associação ao uso de azitromicina.
- Cautela em pacientes com insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Não foi estabelecida a segurança do medicamento em crianças com menos de 6 meses de idade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{1, 4-6}

Adultos

Infecção genital por clamídia

- Acima de 45 kg: 1 g, por via oral, em dose única.
- Abaixo de 45 kg: 20 mg/kg, por via oral, em dose única.

Tratamento de tracoma

- Acima de 45 kg: 1 g em dose única.
- Abaixo de 45 kg: 20 mg/kg em dose única.

Crianças (2 a 10 anos)

Tratamento de tracoma

- Dar 20 mg/kg, por via oral, em dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Absorção adequada com e sem alimentos.
- Pico de concentração: 2,1 a 3,2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 4 dias.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar (acima de 50%), fecal e renal.
- Não há necessidade de ajuste de esquemas em cirrose e insuficiência renal.

Efeitos adversos^{1, 2, 4, 5}

- Diarreia (5%), dor abdominal (3%), náusea (3%), vômito, desconforto abdominal.

Antiinfectantes

- Erosão córnea (menor que 1%).
- Cefaléia, tontura.
- *Rash* cutâneo.
- Pacientes alérgicos a eritromicina não devem receber azitromicina.

Interações medicamentosas^{1, 5}

- Nelfinavir pode aumentar a concentração plasmática da azitromicina.
- Antiácidos reduzem absorção da azitromicina.
- Azitromicina aumenta efeitos/toxicidade de: derivados do ergot, pimozida, amiodarona, disopiramida, rifabutina, digoxina, teofilina, varfarina, opióides, carbamazepina, ciclosporina.

Orientações aos pacientes^{1, 4, 5}

- Orientar que pode ser administrada com alimentos.
- Alertar para não administrar simultaneamente com antiácidos contendo alumínio ou magnésio.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da suspensão oral antes de cada administração.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Manter ao abrigo de luz e calor.
- Suspensão: manter à temperatura entre 5 e 30 °C.
- Comprimidos: manter à temperatura abaixo de 30 °C.

CLARITROMICINA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Renome 2006: itens 5.1.6 e 15.3

Apresentação

- Cápsula ou comprimido de 250 mg.

Indicações^{5, 7}

- Micobacterioses atípicas.
- Erradicação de *Helicobacter pylori*.

Contra-indicações^{5, 7}

- Hipersensibilidade à claritromicina, eritromicina ou qualquer antibiótico macrolídeo.

Precauções^{2, 4, 5, 7}

- Reajustar doses em insuficiência renal grave (ver apêndice D).
- Foi relatado prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma em associação ao uso de azitromicina.
- Pode levar ao desenvolvimento de colite pseudomembranosa.
- Não foi estabelecida a segurança do medicamento em crianças com menos de 6 meses de idade.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração²

Adultos

Micobacterioses atípicas

- Dar 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, em conjunto com antituberculosos.

Erradicação de Helicobacter pylori (esquema tríptico)

- Amoxicilina: 2.000 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias.
- Claritromicina: 500 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 7 dias.
- Omeprazol: 20 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias.

Crianças

Micobacterioses atípicas

- Dar 7,5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, até 500 mg, duas vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁷

- Presença de alimento reduz a velocidade de absorção, mas não sua extensão.
- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 5 a 7 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos^{4, 5}

- Alteração no paladar (13%), diarreia (3%), náusea (3%), desconforto abdominal, dor abdominal (2%), indigestão e dor de cabeça (2%).
- Insuficiência hepática.
- Reação de hipersensibilidade grave, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica.

Interações medicamentosas⁵

- Aumenta efeito/toxicidade de: derivados do Ergot, astemizol, pimizida, bepridil, tioridazina, quinidina, disopiramida, verapamil, fluconazol, fluoroquinolonas, digoxina (cardiotoxicidade com prolongamento QT, *torsade de pointes*, parada cardíaca), estatinas (risco de miopatia e rabdomiólise), colchicina, fentanila, alfentanila, carbamazepina, ciclosporina, tacrolimo, benzodiazepinas, varfarina, bromocriptina, hexobarbital, corticosteróides, saquinavir, itraconazol, fenitoína, estrógenos, paroxetina.
- Aumento de efeito de claritromicina: ritonavir, delavirdina, itraconazol, indinavir, lopinavir/ritonavir.
- Diminuição de efeito de claritromicina: rifabutina, nevirapina.
- Uso concomitante de claritromicina e efavirenz pode aumentar o risco de erupções cutâneas.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar que não há restrições quanto ao uso juntamente com alimentos.

Aspectos farmacêuticos⁴

- Armazenar entre 20 e 25 °C.

ESTEARATO DE ERITROMICINA

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2006: item 5.1.6

Apresentações

- Cápsula ou comprimido 500 mg.
- Suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 5}

- Tratamento de infecções por bactérias Gram positivas aeróbias em gestantes alérgicas às penicilinas.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 7, 8}

- Hipersensibilidade a eritromicina e outros macrolídeos.

Precauções^{1, 2, 4-7}

- Insuficiência renal grave (ver apêndice D) e insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Foi relatado prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma em associação ao uso de eritromicina.
- Pode levar ao desenvolvimento de superinfecção.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5-7}

Adultos

- De 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas; dose máxima: 4 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁸

- É melhor absorvida com o estômago vazio, pois é instável no suco gástrico.
- Pico plasmático: 1 a 4 horas.
- Metabolismo: hepático (mais de 90%).
- Meia-vida plasmática: 1,4 a 2 horas.
- Excreção: bile e urina (2% a 5% em forma inalterada).
- Não é removida por hemodiálise ou diálise peritonial.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5, 7}

- Alteração no paladar (13%), diarreia (3%), náusea (3%), desconforto abdominal, dor abdominal (2%), indigestão.
- Cefaléia (2%).
- Insuficiência hepática.
- Reação de hipersensibilidade grave, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumenta efeito/toxicidade de: derivados do Ergot, pimozida, bepridil, tiotridazina, quinidina, disopiramida, verapamil, fluconazol, cetoconazol, fluoroquinolonas, digoxina (cardiotoxicidade com prolongamento QT, *torsade de pointes*, parada cardíaca), estatinas (risco de miopatia e rabdomiólise), colchicina, fentanila, alfentanila, carbamazepina, ciclosporina, tacrolimo, benzodiazepinas, varfarina, bromocriptina, hexobarbital, corticosteróides, saquinavir, itraconazol, fenitoína, estrógenos, paroxetina, salmeterol, clozapina, bupiriona.
- Aumento de efeito de eritromicina: ritonavir, delavirdina, itraconazol, indinavir, lopinavir/ritonavir.
- Diminuição de efeito de eritromicina: rifabutina, nevirapina.
- Eritromicina pode diminuir a eficácia do zafirlucaste.
- Eritromicina pode diminuir a depuração de alfentanila.
- Uso concomitante de eritromicina pode aumentar as concentrações plasmáticas da bupiriona.
- Eritromicina pode aumentar as concentrações plasmáticas da budesonida.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 8}

- Orientar para ingerir os comprimidos fora dos horários de refeições com 250 mL de água e estômago vazio.
- Orientar que pode ser ingerida com alimento se houver irritação gástrica.
- Orientar para a necessária agitação do frasco com a suspensão antes do uso.
- Ensinar a medição da dose com copo ou colher-medida apropriados.

Aspectos farmacêuticos ^{7, 8}

- Manter ao abrigo de luz e ar e à temperatura ambiente (15 a 30 °C).
- Não é necessário manter o estearato sob refrigeração; entretanto, exposição contínua ao calor (acima de 30 °C) altera significativamente a suspensão.

5.1.7 Fluorquinolonas

Fluorquinolonas¹⁷⁶ são antimicrobianos ativos contra bacilos Gram negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, e exibem atividade contra *Staphylococcus aureus*, embora não sejam confiáveis contra essa bactéria. Sua atividade é limitada contra pneumococos e praticamente nula contra estreptococos em geral; enterococos apresentam resposta variável a esses fármacos, mas em geral são sensíveis às concentrações obtidas na urina. *Listeria monocytogenes* e outros bacilos Gram positivos não são usualmente sensíveis, com exceção de *Bacillus anthracis*. Cocos Gram negativos, incluindo as diversas espécies de *Neisseria*, são geralmente sensi-

veis: no entanto, tem-se observado resistência crescente do gonococo. Abrangem *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Salmonella sp*, *S. typhi*, *Shigella sp*, *Campylobacter sp*. (resistência aumentando rapidamente), *Vibrio sp*, *Aeromonas sp*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella sp*, *Legionella sp*, *Morganella sp*, *H. influenzae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus sp*, *Providentia sp*. Não há atividade contra a maioria das cepas de *Acinetobacter*. São pouco ativos contra anaeróbios. Ciprofloxacino e ofloxacino têm atividade sobre *Mycobacterium tuberculosis* e certas micobactérias atípicas. No entanto, resistência vem sendo descrita cada vez mais frequentemente. São também indutores resistência de bacilos Gram negativos a antimicrobianos não-relacionados às quinolonas, como cefalosporinas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos. Levofloxacino, gatifloxacino e moxifloxacino apresentam maior atividade contra cocos Gram positivos, sendo eficazes contra pneumococos, inclusive os resistentes à penicilina. Contra *S. aureus* as mais ativas são gatifloxacino e moxifloxacino, agindo inclusive contra cepas MRSA. No entanto, à medida que esses fármacos vêm sendo mais utilizados, a taxa de resistência também vem aumentando. Contra bactérias Gram negativas, as novas quinolonas são menos ativas do que ciprofloxacino, não tendo moxifloxacino atividade significativa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Apresentam efeito pós-antibiótico prolongado e meias-vidas relativamente longas, permitindo intervalos de dose de 12 a 24 horas, o que favorece a adesão ao tratamento. Essas vantagens farmacocinéticas não devem respaldar emprego abusivo e sem critério de fluorquinolonas, mesmo porque alto custo e emergência crescente de resistência limitam seu uso. Infecções por microorganismos sensíveis a outros antimicrobianos não devem ser *a priori* tratadas com fluorquinolonas, cujo uso deve ser preservado para situações em que ocorram bactérias multirresistentes ou contra-indicações clínicas aos agentes de primeira linha, como penicilinas, penicilinas associadas a inibidores de betalactamases, macrolídeos e tetraciclina.

Ciprofloxacino, protótipo das fluorquinolonas, tem amplo espectro, boa biodisponibilidade, boa penetração tecidual, meia-vida longa, relativa segurança e menor indução de resistência bacteriana em comparação aos agentes de introdução mais recente no mercado. Atinge níveis sistêmicos, ao contrário de norfloxacino que só mostra concentrações adequadas em urina e fezes e tem espectro mais estreito, sendo pouco ativo contra microorganismos Gram positivos. Ciprofloxacino deve ser reservado ao tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas multirresistentes, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, pois apresenta as menores concentrações inibitórias contra bacilos Gram negativos. Sua atividade é limitada contra *Staphylococcus aureus* e pneumococos e praticamente nula contra estreptococos em geral. O uso abusivo determina emergência crescente de resistência¹⁷⁷.

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

Maria Inês de Toledo, Simone Sena Farina e Livia Luize Marengo

Na Rename 2006: item 5.1.7

Apresentações

- Comprimido 500 mg.
- Solução injetável 2 mg/mL.

Indicações^{1,2}

- Infecções causadas por bacilos Gram negativos aeróbios sensíveis a ciprofloxacino (infecções urinárias complicadas, geniturinárias, respiratórias, sinusite, cutâneas e de tecidos moles, ósseas e articulares, intra-abdominais – junto com metronidazol).

Contra-indicações ^{1, 2, 7}

- Hipersensibilidade ao ciprofloxacino ou a qualquer outra quinolona.
- História de doença nos tendões associada ao uso de quinolonas.
- Gravidez a termo.

Precauções ^{1, 2, 5-7}

- Cautela em pacientes com história de epilepsia ou convulsões (diminui o limiar), miastenia grave, insuficiência renal (ver apêndice D).
- Não é antibiótico de primeira escolha para crianças e adolescentes e deve ser usado com muita cautela por efeitos adversos sobre as articulações.
- Evitar exposição à luz solar pelo risco de fotossensibilidade.
- Possibilidade de desenvolver colite pseudomembranosa (superinfecção) em uso prolongado.
- Potencial de desenvolver graves reações de hipersensibilidade, inclusive anafiláticas.
- Suspender o tratamento se ocorrerem reações psiquiátricas, neurológicas ou de hipersensibilidade.
- O medicamento altera resultados de testes de função hepática.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5, 7}

Adultos

Infecções sensíveis

- Dar 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, ou de 500 a 2.000 mg, por via intravenosa, a cada 8 ou 12 horas.
- Dar 500 mg, por via oral, em dose única (profilaxia).

Crianças

Infecções sensíveis

- De 5 a 17 anos: 20mg/kg, por via oral, a cada 12 horas.
- Dose máxima 1,5g/dia.

Observação

- A infusão lenta (60 minutos) da solução diluída em veia de grande calibre diminui o desconforto para o paciente e reduz o risco de irritação venosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 4-7}

- Pico de concentração sérica: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 4 horas (adultos), 2,5 horas (crianças).
- Metabolismo: hepático (metabólitos ainda ativos).
- Excreção: renal (30% a 50% em forma inalterada) e fecal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5-7}

- Náusea, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, diarreia, disfagia, anorexia.
- Pancreatite.
- Cefaléia, tremor, tontura, distúrbios do sono, depressão, confusão, alucinações, convulsões, parestesia, hipostesia, desordens do movimento, astenia.
- *Rash* (raramente eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica), prurido, eritema nodoso, petéquias.
- Vasculite.
- Aumento de uréia e creatinina.
- Fotossensibilidade, reações de hipersensibilidade (febre, urticária, angioedema, anafilaxia).
- Artralgia, mialgia, tenossinovite, inflamação e dano no tendão (especialmente em idosos usando corticosteróides).
- Eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica.
- Distúrbios de visão, paladar e audição.
- Taquicardia, hipotensão, edema, síncope.

- Insuficiência renal, nefrite intersticial.
- Disfunção hepática (incluindo hepatite e icterícia colestática).

Interações medicamentosas^{1, 2, 4-7}

- Aumento do efeito de ciprofloxacino: probenecida, metoclopramida.
- Redução do efeito de ciprofloxacino: antiácidos, cátions multivalentes e sucralfato.
- Com cafeína, pode provocar excitação do SNC.
- Ciclosporina resulta em aumento da creatinina sérica.
- Aumento o efeito anticoagulante da varfarina.
- Aumenta o efeito de hipoglicemiantes orais.

Aspectos farmacêuticos^{6, 7}

- Armazenar à temperatura ambiente (15 a 25 °C) e proteger da luz.
- A solução para infusão 0,2% pode ser administrada diretamente ou após diluição em outras soluções para infusão.
- Ciprofloxacino injetável é compatível com soro fisiológico, soluções de Ringer e Ringer lactato, soluções de glicose a 5% e 10%, solução de frutose a 10% e solução de glicose a 5% com 0,225% ou 0,45% de cloreto de sódio.
- Ciprofloxacino deve ser administrado logo após a diluição, por razões de caráter microbiológico e de sensibilidade à luz.
- Incompatibilidade: penicilina, heparina.
- Devido à fotossensibilidade da solução, as ampolas só devem ser retiradas da embalagem no momento do uso.

5.1.8 Glicopeptídios

Glicopeptídios¹⁷⁸ apresentam, como principal propriedade, atividade bactericida sobre *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* meticilina-resistentes (MRSA), sua principal e quase exclusiva indicação. Também podem ser usados em enterocolite por *Clostridium difficile*. Constituem segunda escolha em endocardite por *Enterococcus faecalis* e *S. viridans* (em associação com aminoglicosídeo), endocardite em prótese valvar, infecção em imunocomprometidos causadas por bacilo diftérico e meningite por *S. pneumoniae* resistente à penicilina em crianças acima de um mês e adultos. Pacientes com história de anafilaxia a beta lactâmicos e necessidade de tratamento para infecções graves por *S. aureus* coagulase positivo e endocardite por *S. viridans* e *S. bovis* podem receber vancomicina. Não têm utilidade em infecções causadas por bactérias Gram negativas. Também não são indicados no tratamento contra Microorganismos anaeróbios. Vancomicina é o protótipo, com emprego difundido para tratar infecções por estafilococos resistentes às isoxazolilpenicilinas. Purificação mais adequada, administração mais cuidadosa e monitorização de funções potencialmente atingidas por ela reduziram a incidência de seus efeitos adversos. Teicoplanina é outro representante, mas guarda similitude de estrutura e espectro com vancomicina. As concentrações inibitórias mínimas de teicoplanina tendem a ser menores do que as de vancomicina para microorganismos sensíveis a ambas. Apesar de ter esquema de administração mais cômodo (maior duração, uma administração diária), é considerada substitutiva de vancomicina. A postulada menor toxicidade não se confirmou quando do emprego de doses mais altas e necessárias para propiciar boa resposta clínica.

Vancomicina é a primeira escolha em infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* oxacilina-resistentes, as quais constituem sua principal e quase exclusiva indicação. Para o tratamento de enterocolite por *Clostridium difficile*, é utilizada por via oral. No entanto, a primeira escolha é metronidazol para diminuir a probabilidade de surgimento de enterococos resistentes à vancomicina. Em quadros graves, entretanto, mantém-se a indicação de vancomicina. Não tem utilidade em infecções causadas por

bactérias Gram negativas e anaeróbias. Pacientes com história de anafilaxia a beta lactâmicos e necessidade de tratamento para infecções graves por *S. aureus* coagulase positivo e endocardite por *S. viridans* e *S. bovis* podem receber vancomicina. É medicamento restrito a essas situações para preservar sua sensibilidade a esses microorganismos, já que se evidenciou resistência *in vivo*. Uso hospitalar inapropriado de vancomicina está na ordem de 30% a 80%. Tal realidade é preocupante, uma vez que o uso desse antibiótico é freqüentemente citado como fator de risco para subsequente colonização ou infecção por enterococos resistentes a vancomicina. Há disseminado emprego em terapia empírica. A profilaxia cirúrgica de rotina não deve ser feita com vancomicina. Raramente precisa ser substituída por teicoplanina. Para administração intravenosa, deve ser diluída em 200 a 300 mL de solução glicosada a 5% ou fisiológica e infundida em velocidade que não exceda a 500 mg em 30 minutos. Isso evita risco de tromboflebite e reação sistêmica, caracterizada por prurido, rubor, taquicardia e hipotensão, acometendo face, pescoço e tronco, (síndrome do homem do pescoço vermelho) e provavelmente intermediada por liberação de histamina.

CLORIDRATO DE VANCOMICINA

Maria Inês de Toledo e Livia Luize Marengo

Na Rename 2006: item 5.1.8

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg.

Indicação¹

- Infecções causadas por *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* resistentes à meticilina (tratamento de primeira escolha).
- Enterocolite por *Clostridium difficile*.

Contra-indicações^{5, 6, 8}

- Hipersensibilidade a vancomicina ou componentes do produto.

Precauções^{1, 2, 5, 6, 8}

- Não tem utilidade em infecções causadas por bactérias Gram negativas e microorganismos anaeróbios.
- Emprego rotineiro em terapia empírica de paciente leucopênico febril deve ser desencorajado.
- Evitar infusão rápida para não desencadear a síndrome do homem de pescoço vermelho (caracterizada por prurido, rubor, taquicardia e hipotensão) e alternar os locais de infusão para evitar tromboflebite.
- Monitorar função auditiva.
- Monitorar concentração plasmática de vancomicina em idosos, insuficientes renais e neonatos. O ajuste de dose se faz necessário nessas circunstâncias para evitar pico plasmático acima de 30 a 40 microgramas/mL e concentrações mínimas superiores a 10 microgramas/mL.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 2, 4, 6, 8}

Adultos

- De 500 a 2.000 mg, por via intravenosa, a cada 12 horas.

Idosos (maiores de 65 anos)

- Dar 500 mg, por via intravenosa, a cada 12 horas ou 1g ao dia.

Neonatos com mais de 1 semana

- Dar 15 mg/kg, por via intravenosa, inicialmente; depois 10 mg/kg, a cada 12 horas, por 10 a 14 dias.

Crianças (acima de 1 mês):

- De 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas; dose máxima: 2 g/dia.

Observações

- A velocidade de infusão intravenosa não deve exceder a 500 mg em 30 minutos. Isso evita risco de tromboflebite e reação sistêmica.
- A via intramuscular não é recomendada por causar muita dor no sítio de injeção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 8}

- Administrada por via oral, altas concentrações nas fezes são encontradas, pelo que é utilizada no tratamento de enterocolite estafilocócica ou por *Clostridium difficile*.
- Pico de concentração sérica: 45 a 60 minutos (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: 4 a 11 horas (adultos); 6 a 10 horas (neonatos); 4 horas (recém-nascidos); 2 a 3 horas (crianças).
- Metabolismo: sem metabolização aparente.
- Excreção: renal (80% a 90%) e biliar.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6, 8}

- Comuns: febre, calafrio, flebite no sítio de infusão.
- Reação eritematosa, com prurido e hipotensão, acometendo face, pescoço e tronco, denominada de síndrome do homem do pescoço vermelho (administração intravenosa rápida).
- *Rash* cutâneo (5%), síndrome de Stevens-Johnson, urticária, prurido, necrose tóxica epidérmica, dermatite exfoliativa.
- Dor e espasmos musculares em dorso e face anterior do tórax.
- Ototoxicidade e nefrotoxicidade (raras).
- Neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitose.
- Colite pseudomembranosa.

Interações medicamentosas ^{4-6, 8}

- Aumento de toxicidade de vancomicina: gentamicina, amicacina, polimixinas, cisplatina, diuréticos de alça, bacitracina, anfotericina B, anestésicos gerais.
- Vancomicina pode aumentar o bloqueio neuromuscular de suxametônio e vecurônio.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Reconstituir o frasco de 500 mg em 100 mL de água estéril para injeção, glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9%.
- A solução reconstituída pode ser guardada em geladeira por até 7 a 14 dias (ver instruções do fabricante).
- Administrar em infusão lenta (60 minutos ou mais para 500 mg e 100 minutos para 1 g).
- Incompatibilidade com soluções de: corticosteróides, cloranfenicol e heparina.

5.1.9 Lincosamidas

Esse grupo de antibióticos¹ compreende lincomicina (antibiótico natural) e clindamicina (derivado semi-sintético), com maior taxa de absorção oral e aumentado espectro antibacteriano (maior atividade e menor taxa de resistência). Como consequência, na atualidade, não se justifica mais o uso de lincomicina. São fundamentalmente anaerobicidas, com a vantagem de atividade contra cocos Gram positivos, o que constitui vantagem em infecções mistas, como as odontogênicas, que podem ser tratadas com monoterapia.

Clindamicina tem atividade bacteriostática ou bactericida, na dependência de dose empregada, tamanho do inóculo e espécie bacteriana. Seu espectro abrange cocos Gram positivos aeróbios (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* e a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus*) e ana-

eróbios Gram-positivos e Gram-negativos. É eficaz especialmente para esse último grupo de microorganismos. *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MARSA) usualmente não é sensível à clindamicina. Não atua sobre aeróbios Gram negativos. Constitui alternativa às penicilinas em pacientes alérgicos a elas, inclusive em profilaxia de endocardite bacteriana. A atividade contra anaeróbios é especialmente útil em infecções por *Bacteroides fragilis* situadas em cabeça, pescoço e tórax. Pode ser usada no tratamento de abscesso pulmonar ou pneumonia por aspiração grave e em infecções em pé diabético. Associação de clindamicina à primaquina pode também ser utilizada no tratamento de pneumocistose leve a moderada. Em associação com quinina, serve como tratamento para malária grave por *Plasmodium falciparum*. Resistência à clindamicina desenvolve-se lentamente por mutações em ribossomos bacterianos, resultando em menor afinidade e capacidade de ligação do fármaco.

FOSFATO DE CLINDAMICINA E CLORIDRATO DE CLINDAMICINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: itens 5.1.9, 5.4, 5.6.2.2 e 5.6.2.3

Apresentações

- Cápsula ou comprimido de 150 mg.
- Cápsula de 300 mg.
- Solução injetável 150 mg/mL.

Indicações^{1, 5, 180}

- Infecções causadas por bactérias anaeróbias e aeróbias Gram positivas (estafilocócicas, estreptocócicas, pneumocócicas, mistas).
- Pneumocistose.
- Malária (substituto de doxiciclina ou de tetraciclina em esquema com sulfato de quinina e primaquina, ou em combinação com derivados da artemisina, para *Plasmodium falciparum*; só deve ser empregado quando os demais medicamentos não estiverem disponíveis).
- Toxoplasmose.
- Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes alérgicos às penicilinas submetidos a cirurgias ambulatoriais.

Contra-indicações^{1, 5, 162}

- Hipersensibilidade a clindamicina ou lincosamidas.
- Colite pseudomembranosa prévia.
- Colite ulcerativa e enterite regional.

Precauções¹

- Cautela em recém-nascido, criança e idoso e pacientes com atopias, insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C), diarreia, cólica abdominal.
- Pelo potencial de colite fatal, suspender imediatamente o tratamento se ocorrer diarreia, cólica abdominal e perda de sangue/muco nas fezes.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{1, 5}

Adultos

Infecções causadas por bactérias anaeróbias e aeróbias Gram positivas

- De 150 a 450 mg/dose, por via oral, a cada 6 a 8 horas; dose máxima: 1,8 g.

Pneumocistose

- De 300 a 450 mg, por via oral, 4 vezes ao dia, com primaquina, ou
- 600 mg, por via intravenosa, 4 vezes ao dia, com pirimetamina.

Malária

- Dar 20mg/kg/dia a cada 12 horas, durante cinco dias.
- No caso de fosfato de clindamicina, a mesma dose pode ser feita a cada 8 ou 12 horas.

Toxoplasmose

- Dar 1.200 mg, via intravenosa, 6 em 6 horas, durante 3 semanas, seguido de clindamicina, via oral, 6 em 6 horas ou 450mg, via oral, 8 em 8 horas, durante 6 semanas, combinado com pirimetamina.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes alérgicos às penicilinas

- Dar 600 mg, por vias oral ou intravenosa, em dose única, 1 hora e 30 minutos antes do procedimento, respectivamente.

Crianças

Infeções causadas por bactérias anaeróbias e aeróbias Gram positivas

- De 8 a 20 mg/kg/dia, por via oral, fracionados em 3 a 4 doses, por 7 a 10 dias.
- De 20 a 40 mg/kg/dia, por vias intravenosa ou intramuscular, divididos em 3 a 4 doses, por 7 a 10 dias.

Pneumocistose

- Em associação com primaquina ou pirimetamina.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes alérgicos às penicilinas

- Dar 20 mg/kg, por vias oral ou intravenosa, 1 hora e 30 minutos antes do procedimento, respectivamente.

Observação

- Não é necessário ajuste de dose em pessoas com insuficiência renal. Em insuficiência hepática, deve-se reduzir a dose, devido ao prolongamento da meia-vida da clindamicina (5 a 15 horas). 5, 6.
- É necessária redução da dose em caso de insuficiência hepática.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Absorção oral é alta (90%) e não influenciada pela presença de alimentos.
- Início da ação: 45 minutos.
- Pico de concentração sérica: 60 a 90 minutos.
- Meia-vida: 1,5 a 5 horas.
- Metabolismo: predominantemente hepático.
- Excreção: renal (5% a 28%).

Efeitos adversos^{1, 4-6}

- Arritmias cardíacas, vasculite.
- *Rash* cutâneo, dermatite de contato, prurido, pele ressecada e síndrome de Stevens-Johnson (10%).
- Esofagite, glossite, estomatite, desconforto abdominal, náusea, vômito, dispepsia, gosto metálico na boca (4%), diarreia (10%) e enterocolite pseudomembranosa (0,01% a 1%).
- Hepatotoxicidade.
- Dor local e flebite.

Interações medicamentosas⁵

- Com bloqueadores neuromusculares periféricos há aumento do bloqueio neuromuscular.
- Aumento do efeito de clindamicina: gentamicina, metronidazol.
- Redução do efeito de clindamicina: ciclosporina, cloranfenicol, eritromicina.

Orientações aos pacientes⁵

- Orientar para a ingestão com alimento ou pelo menos 250 mL de água.

Aspectos farmacêuticos^{5, 6, 162}

- Deve-se manter a cápsula à temperatura de 20 a 25 °C.
- Nunca administrar a solução em *bolus*.
- Concentração final não deve exceder 18 mg/mL.

- Solução injetável compatível com solução fisiológica 0,9%, glicose 5% e Ringer lactato por 8 semanas a 10 °C, 32 dias a 4 °C e 16 dias a 25 °C, quando acondicionada em recipiente de vidro ou PVC.
- Incompatível com: ampicilina, aminofilina, barbitúricos, gliconato de cálcio, ceftriaxona, idarrubicina, sulfato de magnésio, fenitoína, filgastrim, fluconazol, aluporinol e ranitidina.

5.1.10 Tetraciclina

O espectro das tetraciclina inclui extensa série de bactérias típicas e bactérias desprovidas de parede bacteriana. A eficácia bacteriostática dos diversos representantes é similar, mas pode haver discreta superioridade de representantes mais lipofílicos, como minociclina e doxiciclina. Tetraciclina é considerada protótipo do grupo, mas doxiciclina apresenta vantagens clínicas, pelo que substituiu tetraciclina na maioria das infecções. A grande proporção de cepas resistentes determinou que o uso de tetraciclina ficasse restrito a poucas infecções. Como primeira opção, estão indicadas em infecções por *Chlamydia* (uretrite, salpingite, psitacose, tracoma, linfogranuloma venéreo), *Calymatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal) e *Rickettsia* (tifo exantemático). Também podem ser usadas em brucelose, cólera, doença de Lyme e doença inflamatória pélvica. Tetraciclina têm efeitos adversos frequentes. Alterações dentárias (hipoplasia de esmalte e coloração dos dentes) e de crescimento ósseo e rara insuficiência hepática decorrente de infiltração gordurosa em gestantes contra-indicam seu emprego nessas e em crianças até os oito anos de idade. Acentuam manifestações de insuficiência renal por terem ação antianabólica protéica no homem¹⁸¹.

Doxiciclina é o representante das tetraciclina com mais vantagens farmacocinéticas, por isso com melhor perfil de efeitos adversos. Tem rápida absorção oral, produzindo menos irritação digestiva. Não sofre a interferência de alimentos. Tem excreção extra-renal, o que propicia seu uso em insuficiência renal. Sua meia-vida propicia administração a cada 12 horas. Tem indicação em infecções sexualmente transmissíveis (DST), pois atua em muitos microorganismos causais. Não pode ser administrada a gestantes e a crianças com menos de 8 anos de idade.

CLORIDRATO DE DOXICICLINA

Maria Inês de Toledo, Silvio Barberato Filho e Livia Luize Marengo

Na Rename 2006: itens 5.1.10, 5.1.13, 5.1.14 e 5.6.2.2

Apresentação

- Comprimido 100 mg.

Indicações ¹

- Infecções causadas por *Rickettsia*, *Chlamidia* (psitacose, ornitose, tracoma, doença inflamatória pélvica, uretrite, salpingite, linfogranuloma venéreo, conjuntivite e prostatite), *Mycoplasma*, *Plasmodium falciparum* (alternativa à mefloquina para profilaxia).
- Tratamento alternativo de sífilis e gonorréia em paciente alérgico à penicilina.
- Peste (*Yersinia pestis*).
- Malária (uso combinado com outros fármacos para tratamento de casos de malária por *Plasmodium falciparum*).
- Granuloma inguinal (*Calymatobacterium granulomatis*).
- Brucelose (com estreptomicina).
- Cólera.

Contra-indicações ^{1, 2, 7}

- Hipersensibilidade a doxiciclina, tetraciclina ou outros componentes da fórmula.
- Crianças com menos de 8 anos de idade.
- Gravidez.
- Disfunção hepática grave.

Precauções ^{1, 2, 7}

- O uso durante o desenvolvimento da dentição (segunda metade da gravidez, primeira infância e crianças até os oito anos de idade) pode causar coloração temporária ou permanente dos dentes hipoplasia do esmalte.
- Fotossensibilidade, manifestada por queimaduras após exposição à luz solar, tem sido observada em alguns pacientes.
- Pode favorecer o aparecimento de microorganismos resistentes e induzir superinfecção.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 7}**Adultos e crianças maiores de 8 anos (45 kg)***Infecções por microorganismos sensíveis*

- De 100 a 200 mg/dia, por via oral, a cada 24 ou 12 horas. A duração de tratamento depende da doença.

Malária

- Dar 3,3 mg/kg/dia, por via oral.
- É sempre usada em associação com outro antimalárico (sulfato de quinina, em esquema com primaquina ou derivados da artemisina).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁷

- Doxiciclina e minociclina não têm absorção prejudicada por alimentos.
- Doxiciclina não necessita de reajuste de esquema em presença de insuficiência renal, por ter excreção extra-renal predominante.
- Pico plasmático: 1,5 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 16 horas.
- Metabolismo: parcialmente inativado no trato gastrointestinal por quelação.
- Excreção: fezes e urina.
- Não é dialisável.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 7}

- Alterações dentárias: hipoplasia de esmalte e coloração dos dentes.
- Alteração de crescimento ósseo (10%).
- Insuficiência hepática decorrente de infiltração gordurosa em gestantes.
- Esofagite (1 a 10%), dor epigástrica, anorexia, náusea, vômito, diarreia.
- Fotossensibilidade.
- Leucopenia.
- Superinfecção.
- Reações de hipersensibilidade.
- Zumbidos.
- Cefaléia.
- Distúrbios visuais.

Interações medicamentosas ^{2, 5, 7}

- Diminuição de efeito de doxiciclina: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, etanol, ferro, salicilato de bismuto, antiácidos.
- Antagonismo entre tetraciclina e penicilinas com diminuição da eficácia dos antibióticos.
- Aumenta o risco de sangramento da varfarina e a ação de bloqueadores neuromusculares periféricos.

- Diminui a eficácia dos anticoncepcionais orais.
- Aumento toxicidade de ciclosporina e metotrexato.

Orientações aos pacientes^{1, 2, 4}

- Orientar para ingerir o medicamento junto às refeições da manhã e da noite.
- Alertar para evitar o uso de alimentos ricos em cálcio, antiácidos e suplementos de ferro de 1 a 3 horas antes ou depois de tomar o medicamento.
- Alertar para empregar método alternativo ou adicional para evitar a gravidez se estiver em uso de contraceptivos orais.
- Alertar para usar protetor solar durante exposição solar.

Aspectos farmacêuticos⁴

- Estocar entre 15 e 30 °C e proteger da luz.

5.1.11 Anfenicóis

Abrangem cloranfenicol e tianfenicol, antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro, sendo ativos contra a maioria das bactérias Gram positivas e negativas, clamídias, riquetsias e micoplasmas¹⁸¹.

Cloranfenicol tem uso restrito como tratamento alternativo de infecções graves em sistema nervoso central e epiglote aguda em crianças. Tal restrição se deve à sua associação com anemia aplástica, situação rara, porém fatal. A permanência de uso se deve mais ao baixo custo. Atualmente, outros agentes substituíram cloranfenicol em quase todas as suas indicações, de modo que não mais se constitui em primeira escolha de nenhuma infecção, com possível exceção de febre tifóide, em áreas em que baixo custo e disponibilidade fazem dele terapia primária. Tem-se mostrado útil no tratamento de infecções por enterococos resistentes a vancomicina. Cloranfenicol é ativo contra anaeróbios e *H. influenzae* resistentes à ampicilina. No tratamento de febre tifóide, novos antibacterianos têm mostrado eficácia igual ou superior à do cloranfenicol, incluindo fluorquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol e cefalosporinas de terceira geração. Essas também o têm substituído no tratamento de meningite bacteriana em adultos e crianças, embora cloranfenicol possa ainda ser usado em pacientes alérgicos à penicilina ou em casos de meningite causada por pneumococos resistentes à penicilina. No Brasil, seu consumo continua sendo indiscriminado. Mais de 30 apresentações com cloranfenicol, para usos sistêmico e tópico, bem como associações, estão disponíveis comercialmente. Anemia aplástica é reação idiossincrásica. Inúmeros casos fatais foram relatados na década de 50, o que provocou acentuada retração de emprego de cloranfenicol em países desenvolvidos. Atualmente, estima-se incidência de um caso entre 25.000 a 40.000 usuários. Sugere-se que o risco possa ser menor com emprego da via intravenosa, mas não há comprovação, tendo sido descritos casos ocasionados até por uso tópico. Essa reação é tardia e não depende de dose. O risco de aplasia de medula por cloranfenicol é muito baixo, mas sua gravidade levou ao abandono de emprego do antimicrobiano como primeira escolha.

CLORANFENICOL, PALMITATO DE CLORANFENICOL E SUCCINATO SÓDICO DE CLORANFENICOL

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: itens 5.1.11 e 5.1.14

Apresentações

- Cloranfenicol – Cápsula ou comprimido de 250 mg.
- Palmitato de cloranfenicol – Suspensão oral 25 mg/mL.
- Succinato sódico de cloranfenicol – Pó para solução injetável 500 mg.

Indicações ^{1, 4, 5}

- Tratamento alternativo de infecções graves por bactérias sensíveis em sistema nervoso central e epiglote aguda em crianças.
- Tratamento de peste (*Yersinia pestis*).
- Febre tifóide (*Salmonella typhi*).

Contra-indicações ^{1, 5}

- Porfíria (associação com ataques agudos de porfíria).
- Hipersensibilidade ao cloranfenicol.
- Prematuridade e baixo peso ao nascimento.

Precauções ^{1, 2, 4, 5}

- Acumula-se quando há imaturidade hepática, como ocorre em recém-nascidos e prematuros, ocasionando a síndrome cinzenta (*kernicterus*).
- Em insuficiência renal, não é necessário reajuste de esquema porque o rim excreta metabólitos inativos.
- Monitoramento da contagem de células sangüíneas e das concentrações plasmáticas em neonatos.
- Cursos repetidos de terapia devem ser evitados.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): A (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}**Adultos**

Infecções por organismos susceptíveis (não susceptíveis a outros antimicrobianos)

- De 2 a 4 g por dia, por vias oral ou intravenosa, divididos em 4 tomadas diárias, dadas a cada 6 horas, por 14 a 21 dias; a maior dose é reservada para infecções graves.

Crianças

Infecções por organismos susceptíveis (não susceptíveis a outros antimicrobianos)

- De 50 a 100 mg/kg, por vias oral ou intravenosa, fracionados em 4 doses diárias, dadas a cada 6 horas, por 14 a 21 dias; a maior dose é reservada para infecções graves (meningite, septicemia e epiglote por *Haemophilus*).

Observação

- Cloranfenicol não é recomendado por via intramuscular.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Excelente penetração líquórica.
- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas (oral) e 30 minutos (intravenosa).
- Metabolismo: hepático (90%), originando metabólitos inativos.
- Excreção: renal (5% a 15%; metabólitos inativos; não necessita reajuste em insuficiência renal), biliar (2% a 4%) e fecal (2% a 4%).
- Meia-vida de eliminação: 1,6 a 3,3 horas. A meia-vida se prolonga até 28 horas em neonatos e é imprevisível em pacientes com insuficiência hepática.
- A diálise não remove concentrações significativas do fármaco da corrente sangüínea.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6}

- Intolerância digestiva, gosto desagradável.
- Superinfecção.
- Supressão medular reversível e dose-dependente (anemia, trombocitopenia e leucopenia progressivas).
- Neurite óptica (3,5%).
- Anemia aplástica (reação idiossincrásica, potencialmente letal, que ocorre com a administração por qualquer via).

- Síndrome cinzenta do recém-nascido em prematuros (cianose, taquipnéia, distensão abdominal, vômitos, diarreia, hipotonia, hipotermia e colapso circulatório agudo).

Interações medicamentosas^{1, 2, 5}

- Aumento do efeito de cloranfenicol: vitaminas, paracetamol.
- Redução de efeito de cloranfenicol: fenobarbital, fenitoína, rifampicina.
- Cloranfenicol aumenta a toxicidade de: ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia), varfarina, clozapina (aumento do risco de agranulocitose), sulfoniluréias.

Orientações aos pacientes^{1, 2, 4-6}

- Orientar para ingerir em jejum.
- Orientar para consultar regularmente, devido à necessidade de monitorizar problemas sangüíneos.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Na forma liofilizada, o succinato sódico de cloranfenicol é estável em temperatura ambiente até o prazo de validade. As soluções reconstituídas são estáveis em temperatura ambiente por 30 dias.
- Pequena mudança na coloração não indica redução na atividade; soluções turvas não devem ser utilizadas.
- Soluções congeladas de succinato sódico de cloranfenicol são estáveis por 6 meses.

ATENÇÃO: o emprego de cloranfenicol restringe-se à segunda escolha em situações específicas, com possível exceção de febre tifóide, em áreas em que baixo custo e disponibilidade fazem dele terapia primária. O risco de aplasia de medula por cloranfenicol é muito baixo, mas sua gravidade levou ao abandono de emprego do antimicrobiano como primeira escolha.

5.1.12 Outros

Metronidazol^{180, 182} é anaerobicida e antiprotozoário (ver item 5.5.2.1, página 304). Como antibacteriano, é usado intravenosamente para tratar infecções anaeróbias graves situadas abaixo do diafragma, especialmente as causadas por *B. fragilis*. Também é ativo contra outras espécies de *Bacteroides* e *Fusobacterium* sp. Sobre anaeróbios Gram positivos, atua contra *C. perfringens* e *C. difficile*. A atividade aeróbica se faz sobre *H. vaginalis* e *Helicobacter pylori* (ver item 15.3, página 676). Bactérias suscetíveis raramente desenvolvem resistência a esse fármaco. Características chamativas são as restrições na gravidez e lactação, por apresentar potencial carcinogênico e excretar-se no leite materno, respectivamente. Também sua interação com álcool, com produção de efeito similar ao do dissulfiram. Por isso, suspende-se o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento. Tão logo seja viável clinicamente, a administração intravenosa deve ser substituída pela oral, pois os níveis séricos obtidos com as duas vias são comparáveis.

METRONIDAZOL

Maria Inês de Toledo e Hellen Duarte Pereira

Na Rename 2006: itens 5.1.12, 5.6.2.1, 15.3 e 18.2

Apresentações

- Comprimido 250 mg e 400 mg.
- Solução injetável 500 mg (uso hospitalar).
- Suspensão oral 40 mg/mL.

- Creme vaginal 5%.

Indicações^{1, 2, 7}

- Tratamento de infecções por bactérias anaeróbias (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Clostridium*, incluindo *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*, incluindo *Bacteroides fragilis*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori* e *Campylobacter fetus*).
- Tratamento de infecções por protozoários anaeróbios (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* e *Balantidium coli*).
- Erradicação de *Helicobacter pylori* no tratamento de úlcera péptica (com antimicrobianos e anti-secretores).

Contra-indicações^{1, 7}

- Dependência crônica de álcool.
- Hipersensibilidade ao metronidazol.
- Primeiro trimestre da gravidez.

Precauções^{1, 5, 7}

- Apresenta reações do tipo dissulfiram (náusea, vômito, cólica abdominal, alteração do gosto e cefaléia) com a ingestão de álcool etílico.
- Lactação (ver apêndice B).
- O uso em crianças não tem segurança e eficácia estabelecidas salvo no tratamento de amebíase; usar com cautela.
- Associa-se a risco de neuropatia periférica.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 7}

Adultos

Infecções por bactérias anaeróbias

- Dar 500 mg, por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas, ou em infusão intravenosa de solução com 500 mg de metronidazol em 100 mL de glicose a 5% (5 mg/mL), à velocidade de 8 mg/minuto. Após 2 a 3 dias, passa-se à via oral.
- Dar 800 mg, por via oral, como dose inicial e após 400 mg, a cada 8 horas, para manutenção.

Amebíase

- De 500 a 750 mg, por via oral, a cada 8 horas, por 5 a 10 dias; dose máxima: 4 g/dia.

Giardíase

- Dar 250 mg, a cada 8 horas, por 7 dias; pode-se repetir o ciclo, com intervalo de 1 semana.

Tricomoniase

- Dar 2 g, por via oral, em dose única; ou 250 mg, por via oral, a cada 8 horas, por 7 dias. Administrar também ao parceiro sexual.
- Creme: 1 aplicação (37,5 g), por via intravaginal, uma a duas vezes ao dia, por 5 a 10 dias.

Erradicação de H. pylori

- Dar 250 mg, por via oral, às refeições e ao deitar, por 14 dias (em associação com outros fármacos).

Crianças

Infecções por bactérias anaeróbias

- Dar 30 mg/kg/dia, por via intravenosa, a cada 6 horas, por 2 a 3 dias; passa-se depois à via oral.
- Dar 7,5 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas.
- Neonatos: 7,5 mg/kg, a cada 24 horas (com menos de 1 semana de vida); 15 mg/kg/dia, fracionados a cada 12 horas (1 a 4 semanas).

Amebíase

- De 35 a 50 mg/kg, a cada 8 horas, por 10 dias; dose máxima: 2 g/dia.

Giardiase

- De 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 8 horas, por 7 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Pico de concentração sérica: 1 a 2 horas (oral).
- Meia-vida de eliminação: 8 a 10 horas (adultos).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (60% a 80%, com 20% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 7}

- Náusea, epigastralgia, anorexia (12%), vômitos, diarreia, pancreatite, gosto metálico na boca, xerostomia, estomatite e glossite.
- Neuropatia periférica, cefaléia, tontura, vertigem, ataxia, confusão mental, depressão e convulsões (raros).
- Neutropenia reversível, leucopenia, trombocitopenia (raras).
- *Rash*, prurido, edema puntiforme.

Interações medicamentosas ^{2, 4, 5}

- Metronidazol aumenta efeito de: anticoagulantes orais, amiodarona, bussulfano, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina e outros alcalóides do ergot, fluoruracila, fenitoína, lítio, tacrolimo.
- Aumento de efeito de metronidazol com: cimetidina.
- Redução de efeito de metronidazol com: colestiramina, fenitoína, fenobarbital.
- Evitar o consumo de álcool etílico durante o tratamento com metronidazol em todas as suas apresentações.

Orientações aos pacientes ^{1, 4}

- Reforçar a importância de evitar bebidas alcoólicas durante o uso do medicamento e até três dias após suspensão do tratamento.
- Em infecções vaginais, orientar para uso de preservativo e tratamento do(s) parceiro(s) sexual(is) para prevenção de re-infecção.
- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água durante ou após as refeições.
- Alertar para a possibilidade de ocorrência de tontura.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6, 7}

- Comprimidos, solução oral e creme vaginal devem ser guardados protegidos da luz, em local seco e à temperatura de até 25 °C (creme) ou 30 °C.
- Cada 500 mg da solução para infusão contém 14 mEq de sódio.
- Cada frasco plástico de metronidazol contém uma solução estéril, não pirogênica e isotônica. Nenhuma diluição é necessária. Não deve ser refrigerada, mas estocada à temperatura ambiente e protegida da luz.
- A solução não deve ser utilizada por mais de 24 horas.
- A administração intravenosa com outros fármacos deve ser evitada.
- Aditivos não devem ser acrescentados à solução para infusão.
- Não se devem utilizar agulhas ou cânulas contendo alumínio.
- A estabilidade da solução à temperatura ambiente perdura por 30 dias.

5.1.13 Medicamentos para tratamento de tracoma

Tracoma é infecção ocular repetida, causada por *Chlamydia trachomatis*, podendo ocasionar cegueira. No tratamento da infecção por tracoma, que acomete adultos e crianças, tradicionalmente se usava tetraciclina, por administração sistêmica (por via oral, durante uma semana) ou tópica (como pomada oftálmica, por seis semanas). A recomendação de azitromicina destinou-se a facilitar o tratamento, uma vez que pode ser dada em dose única, inclusive a gestantes e

crianças com menos de oito anos de idade. Para tanto, foi incluída nas formas de comprimido e suspensão oral.

Azitromicina foi introduzida em dose oral única dentre as estratégias (SAFE) preconizadas pela Organização Mundial da Saúde para erradicar a doença¹⁸³. Foi avaliada em tratamento de massa de uma comunidade em que tracoma era endêmico. Os habitantes (n = 956 indivíduos, correspondendo a 97,8%) receberam dose única oral de azitromicina ou um curso de pomada ocular de tetraciclina (aqueles com contra-indicação à azitromicina) e foram acompanhados por até 24 meses. A prevalência da infecção caiu de 9,5% para 2,1% em 2 meses, e para 0,1% em 24 meses. A prevalência e a intensidade da infecção diminuíram drasticamente e permaneceram baixas durante os 24 meses em que os pacientes foram acompanhados¹⁷¹.

Doxiciclina continua sendo uma alternativa de tratamento, principalmente em pessoas que tenham contra-indicações ao uso de azitromicina.

Tetraciclina sob forma de pomada ocular pode ser dada subsequente e periodicamente a pessoas com a doença ativa, com isso pretendendo-se interromper a transmissão ocular de infecção por *Chlamydia trachomatis*¹⁷¹.

AZITROMICINA

(ver página 208)

CLORIDRATO DE DOXICICLINA

(ver página 219)

CLORIDRATO DE TETRACICLINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: itens 5.1.13 e 19.2

Apresentação

- Pomada oftálmica 1%.

Indicação¹

- Tratamento de tracoma.
- Tratamento de infecção bacteriana do globo ocular.
- Profilaxia de conjuntivite neonatal por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*.

Contra-indicação¹

- Hipersensibilidade à tetraciclina.

Precaução⁴

- Não há relatos de risco do uso de tetraciclina oftálmica na gravidez e durante a lactação.

Esquemas de administração¹

Adultos e crianças acima de 8 anos

Tratamento intermitente de tracoma

- Uma aplicação da pomada em cada olho, 2 vezes ao dia por 5 dias, ou uma vez ao dia por 10 dias, por 6 meses consecutivos a cada ano. Repetir o esquema, se necessário.

Tratamento contínuo de tracoma

- Uma aplicação da pomada em cada olho, 2 vezes ao dia, por 6 semanas.

Infecção bacteriana na superfície ocular

- Uma aplicação da pomada em cada olho, 3 a 4 vezes ao dia.

Neonatos

Profilaxia de conjuntivite neonatal

- Ao nascimento, após a lavagem apropriada dos olhos, 1 aplicação da pomada em cada olho.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 162}

- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 8 a 10 horas, 100 horas (insuficiência renal).
- Excreção: renal (60% em forma inalterada).

Efeitos adversos ¹

- Raramente ardência, queimação local.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para o provável aparecimento de visão borrada, que não deve ser persistente.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Não congelar.

5.1.14 Medicamentos para tratamento de peste

A peste é uma infecção grave causada pela bactéria *Yersinia pestis*. Causa alta taxa de mortalidade. Há transmissão entre humanos, mas a infecção se inicia a partir de picadas de pulgas de animais infectados. A doença assume diferentes formas clínicas. O tratamento deve ser imediato, sendo muitos os antimicrobianos que se mostram eficazes nesta situação. Estreptomicina ou gentamicina são medicamentos considerados de escolha. Como alternativas usam-se doxiciclina, cloranfenicol ou ciprofloxacino. Inicialmente os tratamentos se fazem por vias intravenosa ou intramuscular durante 10 dias, seguindo-se o uso oral até que o paciente esteja estável. Após exposição, a profilaxia é feita por sete dias com doxiciclina ou ciprofloxacino por via oral. Cloranfenicol é uma alternativa. Tomam-se precauções para evitar gotículas de saliva ou de secreções nasais, meios de contágio da infecção. A vacina específica é raramente usada como medida preventiva¹⁸².

CLORANFENICOL, PALMITATO DE CLORANFENICOL, SUCCINATO DE CLORANFENICOL

(ver página 221)

CLORIDRATO DE DOXICICLINA

(ver página 219)

SULFATO DE ESTREPTOMICINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: itens 5.1.14 e 5.1.15

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações ^{1, 185}

- Tratamento de tuberculose, em combinação com outros fármacos.
- Tratamento de peste (*Yersinia pestis*).

Contra-indicações ^{1, 5}

- Hipersensibilidade à estreptomicina e aos aminoglicosídeos.
- Distúrbios auditivos.
- Miastenia grave.

Precauções ^{1, 2, 5, 184}

- Cautela em pacientes com comprometimento coclear e vestibular, insuficiência renal e doenças neuromusculares.
- Evitar uso concomitante de fármacos neurotóxicos, ototóxicos, nefrotóxicos e relaxantes musculares periféricos pelo risco aumentado de bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória.
- Pacientes muito jovens, idosos e com desidratação estão mais predispostos à toxicidade da estreptomicina.
- Recomenda-se monitorar funções auditiva, vestibular e renal.
- A injeção é dolorida, devendo ser evitada em crianças.
- Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.
- Na insuficiência renal (ver apêndice D).
- É necessária a suplementação de dose após hemodiálise.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez: D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{5, 185, 186}**Observações**

- O pó deve ser reconstituído em água estéril para injeção, com concentração final de 200 a 400 mg/mL.
- Deve ser administrado por injeção intramuscular profunda em músculo bem desenvolvido, alternando os locais de aplicação.

Adultos e adolescentes

- Dar 2 g, por via intramuscular profunda, uma vez ao dia, por 3 meses, ou 2 ou 3 vezes na semana; dose máxima: 1 a 1,5 g.

Crianças

- Até 20 kg: 20 a 40 mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, diariamente ou 2 vezes na semana, por 3 meses; ou 25 a 30 mg/kg, por via intramuscular profunda, 3 vezes na semana, por 3 meses; dose máxima: 1 g.
- De 20 a 35 kg: 500 mg/dia.
- De 35 a 45 kg: 2.000 mg/dia.
- Mais de 45 kg: dose de adulto.

Idosos acima de 60 anos

- Dar 500 mg/dia, por via intramuscular profunda; dose máxima: 750 mg/dia. Ajuste de dose em insuficiência renal
- DCE acima de 50 mL/minutos: intervalo de 24 horas.
- DCE entre 10 e 50 mL/minutos: intervalo de 24 a 72 horas.
- DCE inferior a 10 mL/minutos: intervalo de 72 a 96 horas.

Ajuste de dose em hemodiálise

- Metade da dose usual é recomendada como suplementação após a diálise.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Pico de concentração sérica: 1 hora.
- Meia-vida de eliminação: 2,5 horas.
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: urina (65%) e bile (1%).
- É removido por hemodiálise.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Aracnoidite, encefalopatia, bloqueio neuromuscular, fraqueza muscular, neurite periférica.
- Alteração do nervo óptico, comprometimento do ouvido interno, zumbido, perda temporária ou permanente de audição, tontura, vertigem.
- Nefrotoxicidade.
- Paralisia do trato respiratório.
- Eosinofilia, anemia.
- Parestesia facial e perioral, febre.

- Náusea, vômito.
- Dor e abscesso no local da injeção.

Interações medicamentosas^{1, 2, 5, 186}

- Aumento do risco de ototoxicidade: furosemida, ácido etacrínico, bumetani-
da.
- Aumento do risco de nefrotoxicidade: diuréticos de alça, anfotericina B.
- Aumento do risco de bloqueio neuromuscular: bloqueadores neuromuscula-
res não-depolarizantes.

Orientações aos pacientes⁴

- Alertar para notificar imediatamente, ao perceber qualquer sinal de efeito
adverso, principalmente renal e auditivo.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Deve ser diluída em água estéril para injeção.
- Após a diluição, a solução injetável se mantém estável de 2 a 28 dias em tem-
peratura ambiente (15 a 30 °C) e 14 dias sob refrigeração (2 a 8 °C).

SULFATO DE GENTAMICINA

(ver página 197)

5.1.15 Medicamentos para tratamento de tuberculose

O recrudescimento da infecção tuberculosa (diagnosticada por baciloscopia ou cultura) com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) tornou-se preocupação global, pelo que a Organização Mundial da Saúde (OMS) promoveu ações contra a expansão da doença. Vários países acordaram em adotar as estratégias previstas pela OMS no combate à tuberculose (DOTS –Terapia Diretamente Observada, de curto prazo), a fim de que ao menos 70% de novos casos da infecção tivessem cobertura até 2005¹⁸⁷. O programa mostrou ser intervenção viável e ter desfechos mensuráveis. No Peru, o programa foi adotado, dando cobertura a 100% da população. A detecção dos casos atingiu 95% e os índices de cura, 92%. A taxa de novos casos declinou na ordem de 6% ao ano durante a última década¹⁸⁸. Em 2002, na Índia, o programa de controle cobria 450 milhões de pessoas. Nesse mesmo ano, mais de um milhão de pacientes eram tratados segundo aquelas diretrizes, com cerca de 200.000 vidas salvas e economia de 400 milhões de dólares em custos indiretos¹⁸⁹. Tais resultados mostram que é possível rápida expansão do programa da OMS, mesmo em países com tecnologia e infra-estrutura subótimas.

Medicamentos antituberculosos são muito eficazes em modificar a evolução natural da doença. Falhas terapêuticas provêm de falta de adesão, resistência microbiana adquirida, ocorrência de sintomas gastrintestinais e aids. Com antituberculosos objetiva-se esterilizar lesões, restringir resistência adquirida e evitar persistência do microorganismo, condicionante de recidivas.

No tratamento da doença empregam-se associações de antituberculosos, visando impedir seleção e multiplicação de microorganismos naturalmente resistentes a cada um dos agentes associados e aumentar a capacidade de esterilização de lesões e evitar persistência dos agentes infectantes. Dentre os antituberculosos conhecidos, dá-se preferência aos bactericidas (rifampicina e isoniazida), com ação intracelular (pirazinamida) ou extracelular (rifampicina e isoniazida) e definida potência antibacilar.

A prevalência de resistência é baixa na maioria dos países, pelo que a OMS enfatiza a adoção do controle básico da doença (estratégia DOTS) como prioridade nos países em desenvolvimento. Esse esquema emprega rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por dois meses, seguidos de rifampicina, isoniazida por

quatro meses, com eficácia de 98-99%. No Brasil, o tratamento da tuberculose é feito com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (esquema terapêutico de primeira linha). Nos primeiros dois meses administram-se rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Nos quatro seguintes, isoniazida e rifampicina¹⁹⁰.

Pacientes em que se detecta infecção resistente devem ser individualmente encaminhados a especialistas para fazer tratamento com fármacos de segunda linha que fazem parte do esquema DOTS-Plus. Quando a sensibilidade do microorganismo permite a inclusão de pirazinamida e etambutol ao esquema em uso, há desfecho mais favorável¹⁹¹. No Brasil, em pacientes com falha medicamentosa, excluída a não-adesão a tratamento, faz-se uso de esquema de segunda linha (SEMZ): estreptomicina, etionamida, etambutol e pirazinamida.

As micobactérias atípicas respondem a outros antibacterianos, como ampicilina, claritromicina e ciprofloxacino (ver item 5.1.4 na página 194, 5.1.6 na página 206 e 5.1.7 na página 211). Apesar do número considerável de agentes testados, revisão no *Clinical Evidence*¹⁹² não encontrou revisão sistemática e ensaios clínicos randomizados comparando benefícios de diferentes regimes em pessoas com tuberculose multirresistente. É prática corrente o uso de ao menos três fármacos aos quais a cepa infectante seja sensível. Antituberculosos de reserva devem ser utilizados em centros especializados, segundo protocolos bem estabelecidos.

Baseado no *Clinical Evidence*¹⁹², o quadro que segue mostra a classificação de benefício clínico das diferentes estratégias medicamentosas.

Antituberculosos em pacientes com tuberculose pulmonar sem infecção por HIV

Classificação	Intervenção
Benefício definido	Curso de terapia por seis meses (tão eficaz quanto por tempo mais longo)
Benefício provável	Adição de pirazinamida em cursos de terapia acima de seis meses Adição de rifampicina a isoniazida (mais eficaz que isoniazida sozinha)
Benefício desconhecido	Terapia intermitente por mais de seis meses Esquemas contendo quinolonas
Benefício improvável	Etambutol em lugar de rifampicina na fase de continuação
Provável ineficácia ou dano	Quimioterapia por menos de seis meses

A adição de rifampicina a isoniazida é mais eficaz do que isoniazida sozinha e do que etambutol mais isoniazida. A inclusão de pirazinamida acelera a negatização do escarro, mas efeitos de longo prazo são desconhecidos¹⁹².

Antituberculosos também são utilizados em quimioprofilaxia, além da BCG, única vacina disponível para prevenção de tuberculose. Esta reduz morbidade e mortalidade em crianças, mas tem pequeno efeito na doença pulmonar do adulto. A prevenção pode ser feita com isoniazida ou a associação desta com rifampicina. Em ambas as situações, os benefícios devem equilibrar os riscos. Revisão sistemática Cochrane¹⁹³ mostrou que a profilaxia com isoniazida por seis a 12 meses reduziu o risco de tuberculose ativa ou extrapulmonar comparativamente ao placebo. A quimioprofilaxia por seis meses foi mais eficaz que a de 12 meses. Na revisão, ensaio clínico evidenciou risco aumentado de hepatotoxicidade com isoniazida em comparação a placebo. Mesmo no grupo da isoniazida, o risco absoluto de hepatotoxicidade foi de 0,6%. A associação de rifampicina a isoniazida por três meses mostra igual eficácia preventiva que isoniazida por seis a 12

meses. A quimioprofilaxia está indicada em comunicantes de pacientes bacilíferos e em pessoas de alto risco, especialmente imunodeficientes.

CLORIDRATO DE ETAMBUTOL

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.1.15

Apresentações

- Comprimidos de 400 mg.
- Suspensão oral 25 mg/mL.

Indicação ¹⁹⁴

- Tratamento de tuberculose (segunda linha), em combinação com outros agentes antituberculosos.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Alergia ao etambutol.
- Neurite óptica.
- Insuficiência renal grave.
- Crianças menores de 5 anos de idade.

Precauções ^{1, 5}

- Não deve ser administrado em pessoas incapazes de referir alterações visuais.
- É recomendável realizar exame oftalmológico antes e durante o tratamento.
- Reajuste de esquema em pacientes com insuficiência renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{5, 194}

Adultos

- Dar 1.200 mg, por via oral, uma vez ao dia, por 6 meses, ou por 12 meses, nos casos de falência de tratamento.

Crianças

- Até 20 kg: 25 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia, por 6 meses, ou por 12 meses, nos casos de falência de tratamento.
- De 20 a 35 kg: 600 mg/dia.
- De 35 a 45 kg: 800 mg/dia.
- Acima de 45 kg: dose de adulto.

Ajuste de dose em insuficiência renal e diálise

- O intervalo entre as doses deve ser aumentado.
- DCE entre 10 e 50 mL/minutos: administrar a cada 24 a 36 horas.
- DCE inferior a 10 mL/minutos: administrar a cada 48 horas.
- Em pacientes submetidos à hemodiálise: administrar a dose completa pós-diálise.
- Pacientes em diálise peritoneal: dose a cada 48 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 162}

- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 2,5 a 4 horas, 7 a 15 horas (insuficiência renal).
- Metabolismo: hepático (10 a 20%).
- Excreção: fecal (20%) e urinária (50 a 90%).
- Dialisável (5 a 20%).

Efeitos adversos ^{1, 5}

- Neurite óptica (1 a 6%), com acuidade visual reduzida e troca entre as cores vermelho e verde (os sintomas recentes são geralmente reversíveis, a pronta retirada pode prevenir o sintoma de troca de cores).
- Neurite periférica, especialmente nas pernas.
- Aumento nos níveis séricos de ácido úrico e desencadeamento de gota.

- *Rash*, prurido, urticária, trombocitopenia (0,5%).

Interações medicamentosas ⁵

- Diminuição de efeito de etambutol: antiácidos contendo compostos de alumínio e carbonato de sódio.
- Aumento de efeito de etambutol: etionamida.
- Etambutol pode diminuir a efetividade da vacina BCG.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 6}

- Alertar para notificar imediatamente ao perceber qualquer distúrbio visual.
- Orientar que pode ser tomado com alimento para diminuir irritação gástrica.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve ser mantido em sua embalagem original, bem fechado, ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 15 a 30 °C.
- Comprimidos de etambutol são revestidos, uma vez que o produto absorve muita umidade. Por isto não devem ser quebrados ou fracionados.

ETIONAMIDA

Samara Haddad Simões Machado

Na Renome 2006: item 5.1.15

Apresentação

- Comprimido 250 mg.

Indicação ⁶

- Tratamento da tuberculose (segunda linha), em associação com outros anti-tuberculosos.

Contra-indicações ^{5, 6}

- Porfiria.
- Hipersensibilidade a etionamida e componentes da fórmula.
- Insuficiência hepática grave.

Precauções ^{5, 6}

- Cautela em pacientes com depressão ou outros distúrbios psiquiátricos, diabetes melito, insuficiência renal (ver apêndice D).
- Monitorar periodicamente glicemia, função tireoidiana, acuidade visual, função hepática.
- Ocorre má absorção do fármaco em paciente infectado por HIV.
- Etanol potencializa o risco de reações psicóticas.
- Ajuste de esquema baseado na depuração da creatinina endógena.
- Nenhum ajuste é recomendado para pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 6}

Adultos e idosos

- De 15 a 20 mg/kg, por via oral, a cada 8-12 horas, diariamente.
- Dose máxima: 1 g/dia).

Crianças

- De 10 a 20 mg/kg, por via oral, a cada 8 a 12 horas, diariamente.
- Dose máxima: 750 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Pico de concentração plasmática: 1 hora.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (menos de 1% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{5, 6}

- Náusea, vômitos, diarreia, anorexia, salivação excessiva, paladar metálico e distúrbio gastrointestinal (aumentada na administração concomitante com o etambutol e ácido aminossalicílico).
- Depressão, ansiedade, psicose.
- Cefaléia, confusão, neurite (aumentada na administração concomitante com o etambutol e isoniazida), hipotensão ortostática, astenia, neuropatia óptica, diplopia e visão embaçada.
- Hepatotoxicidade (aumentada na administração concomitante com o etambutol, pirazinamida, rifampicina, isoniazida e ácido paraminossalicílico).
- Trombocitopenia, púrpura.
- Alopecia, dermatite (incluindo fotodermatite), hipersensibilidade.
- Distúrbios endócrinos, hipoglicemia, hipotireoidismo, impotência sexual.
- Reações psicóticas (na administração concomitante com o álcool).

Interações medicamentosas ^{5, 6}

- A administração concomitante com álcool pode levar a reações psicóticas.
- Piridoxina (6-100 mg/dia) pode prevenir o aparecimento de neurite periférica.
- Ácido paraminossalicílico, etambutol, pirazinamida, rifampicina e isoniazida aumentam efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais, cefaléia, confusão, neurite, hepatotoxicidade e encefalopatia.

Orientações aos pacientes ⁵

- O medicamento não deve ser administrado em casos de reações alérgicas a este fármaco ou nos casos de doenças hepáticas.
- Orientar para ingerir com alimentos para minimizar os efeitos adversos gastrointestinais.
- Alertar para não ingerir bebida alcoólica durante o uso desse medicamento.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Os comprimidos devem ser armazenados à temperatura ambiente (25 °C).

ISONIAZIDA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.1.15

Apresentação

- Comprimido 100 mg.

Indicações ^{1, 5}

- Tratamento da tuberculose.
- Profilaxia de tuberculose.

Contra-indicações ⁵

- Doença hepática aguda.
- Hepatite associada ao uso prévio de isoniazida.
- Hipersensibilidade a isoniazida ou algum componente da fórmula.

Precauções ^{1, 4, 5}

- Cautela em pacientes com insuficiência renal crônica (ver apêndice D), doença hepática crônica, diabetes melito, porfiria, dependência crônica de álcool.
- Atentar para os sintomas prodrômicos de hepatite associada ao fármaco: fadiga, anorexia, mal-estar, náusea e vômito.
- A suplementação de piridoxina previne o aparecimento de neurite periférica.
- Fazer periodicamente exames oftalmológicos, mesmo na ausência de sintomas.
- Lactação (ver apêndice B).

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ¹⁶²

Tratamento da tuberculose

- Ver monografia isoniazida + rifampicina.
- Nos primeiros 2 meses de terapia, pirazinamida, rifampicina e isoniazida são administrados diariamente; nos 6 meses seguintes, rifampicina e isoniazida são administrados diariamente ou em 2 vezes por semana.

Profilaxia para tuberculose

Tipo	Dose única diária	Duração
Primária	Adulto: 300 mg	2 até 6 meses
	Criança: 5 mg/ kg	2 até 6 meses
	Idoso: considerar se há indicação	
Secundária	10 mg/kg, até 400 mg	12 meses

Ajuste de dose em insuficiência renal e hepática

- Ver monografia isoniazida + rifampicina.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Meia-vida: 2 a 5 horas (acetiladores lentos) e 30 a 100 minutos (acetiladores rápidos).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: urina (75% a 95%), fezes e saliva.

Efeitos adversos ^{1, 5}

- Hipertensão, palpitação, taquicardia, vasculite.
- Náusea, vômito, diarreia e dores abdominais.
- Reações de hipersensibilidade, urticária, febre, *rash*, artralgias, eritema multiforme, xerostomia, erupções acneiformes, prurido e síndrome de Stevens-Johnson.
- Neuropatia periférica.
- Agranulocitose, anemia hemolítica, trombocitopenia e aplasia medular.
- Neurite óptica, visão borrada.
- Psicose tóxica e convulsão.
- Hepatotoxicidade.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de isoniazida: ácido paraminossalicílico, etionamida.
- Diminuição de efeito de isoniazida: etanol.
- Isoniazida aumenta a toxicidade de paracetamol, carbamazepina, diazepam, petidina, fenitoína, rifampicina, teofilina, varfarina.
- Isoniazida reduz os efeitos de enflurano, itraconazol, cetoconazol, levodopa.
- A eficácia dos contraceptivos orais fica reduzida durante o tratamento anti-tuberculoso, e controle alternativo do planejamento familiar deve ser oferecido.

Orientações aos pacientes ^{1, 5}

- Orientar para ingerir o medicamento com estômago vazio ou 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. Alimentos reduzem a absorção.
- Alertar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve-se manter a temperatura de até 25 °C, protegido de calor, umidade e ao abrigo de luz.

ATENÇÃO: profilaxia com isoniazida pode evitar o aparecimento de doença clínica em comunicantes bacilíferos e em pessoas de alto risco, especialmente imunodeficientes.

ISONIAZIDA + RIFAMPICINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.1.15

Apresentações

- Cápsula 100 mg + 150 mg.
- Cápsula 200 mg + 300 mg.

Indicação ^{1, 5}

- Tratamento da tuberculose.

Contra-indicações ^{1, 5}

- Doença hepática aguda.
- Hepatite associada ao uso prévio de isoniazida.
- Hipersensibilidade ao uso prévio de rifampicina.
- Crianças com menos de 20 kg (pela impossibilidade de ajuste de doses).

Precauções ^{1, 4, 5}

- Cautela em pacientes com insuficiência hepática, insuficiência renal, dependência crônica de álcool, porfiria, infecção por meningococos (só em portadores sãos) e em idosos.
- Atentar para os sintomas prodrômicos de hepatite associada ao fármaco: fadiga, anorexia, mal-estar, náusea e vômito.
- A suplementação de piridoxina previne o aparecimento de neurite periférica.
- Fazer periodicamente exames oftalmológicos, mesmo na ausência de sintomas.
- Mulheres em uso de contraceptivos orais devem substituí-los ou utilizar métodos contraceptivos adicionais.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{166, 194, 196}

Adultos e crianças

Tratamento da tuberculose

- Esquema básico (sem supervisão).

Esquema para casos novos* de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar**

Fases do tratamento	Medicamentos	Peso (kg) do doente e dose diária (mg)			
		Até 20	De 21 a 35	De 36 a 45	46 e mais
1ª fase (2 meses)	R	10 mg/kg	300	450	600
	H	10 mg/kg	200	300	400
	Z	35 mg/kg	1.000	1.500	2.000
2ª fase (4 meses)	R	10 mg/kg ***	300	450	600
	H	10 mg/kg ***	200	300	400

R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida

* Sem tratamento anterior, tratamento por menos de 30 dias ou tratamento anterior há mais de 5 anos.

** Exceto meningite

*** Em crianças com menos de 20 kg, o tratamento deve ser feito com as formas líquidas dos fármacos isoladamente, e não com a forma sólida da associação em dose fixa.

- Esquema básico reforçado por etambutol.

Esquema de re-tratamento* em casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do esquema básico

Fases do tratamento	Medicamentos	Peso (kg) do doente e dose diária (mg)			
		Até 20	De 21 a 35	De 36 a 45	46 e mais
1ª fase (2 meses)	R	10 mg/kg	300	450	600
	H	10 mg/kg	200	300	400
	Z	35 mg/kg	1.000	1.500	2.000
	E	25 mg/kg	600	800	1.200
2ª fase (4 meses)	R	10 mg/kg **	300	450	600
	H	10 mg/kg **	200	300	400
	E	25 mg/kg	600	800	1.200

R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol

*Considera-se re-tratamento quando o doente já foi tratado por mais de 30 dias com o esquema básico, mas recidivou após cura; ou se houve abandono ou falência do tratamento esquema básico.

** Em crianças com menos de 20 kg, o tratamento deve ser feito com as formas líquidas dos fármacos isoladamente, e não com a forma sólida da associação em dose fixa.

Esquema para tuberculose meningoencefálica

Fases do tratamento	Medicamentos	Peso (kg) do doente e dose diária (mg)			
		Até 20	De 21 a 35	De 36 a 45	46 e mais
1ª fase (2 meses)	R	10 mg/kg	300	450	600
	H	10 mg/kg	200	300	400
	Z	35 mg/kg	1.000	1.500	2.000
2ª fase (7 meses)	R	10 mg/kg *	300	450	600
	H	10 mg/kg *	200	300	400

R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida

* Em crianças com menos de 20 kg, o tratamento deve ser feito com as formas líquidas dos fármacos isoladamente, e não com a forma sólida da associação em dose fixa.

Observações

- Os medicamentos devem ser ingeridos preferencialmente em jejum, em uma única tomada ou, em caso de intolerância digestiva, junto com uma refeição.
- O tratamento das formas extrapulmonares (exceto a meningoencefálica) terá a duração de seis meses. Em casos individualizados, cuja evolução clínica inicial não tenha sido satisfatória, prolongar a segunda fase por mais três meses.
- Os casos de recidiva de esquemas alternativos por toxicidade ao esquema básico devem ser avaliados para prescrição de esquema individualizado.
- Em relação ao uso de etambutol: o paciente que apresentar alteração da visão deverá ser encaminhado para uma unidade de referência.
- No tratamento da comorbidade tuberculose e infecção por HIV, independentemente da fase de evolução da infecção viral, o tratamento será de seis meses.
- Em relação à tuberculose meningoencefálica:

Antiinfecantes

- No caso de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema que emprega etambutol.
- Nos casos de tuberculose meningoencefálica em qualquer idade, recomenda-se iniciar de imediato o uso de corticosteróides (prednisona ou prednisolona), prolongando-se por um a quatro meses.
- Na criança, prednisona ou prednisolona são administradas na dose de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 30 mg/dia.
- A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada precocemente.

Ajuste de dose em insuficiência renal ^{194, 196}

Medicamento	Depuração de creatinina endógena (mL/min)	Dose
Isoniazida	Entre 10-50	75%-100% dose padrão
	Inferior a 10	50% dose padrão
Rifampicina	Entre 10-50	100% dose padrão
	Inferior a 10	100% dose padrão

Observação:

- Pacientes em hemodiálise devem receber a associação após a diálise.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes

- Ver as monografias dos fármacos isolados.

Efeitos adversos ^{1, 166}

- Náusea, vômito, diarreia, anorexia e hemorragias gastrintestinais.
- Urticária, prurido, lesões maculopapulares, lesões acneiformes, rash e síndrome de Stevens-Johnson.
- Hiperglicemia.
- Leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia e anemia hemolítica, aplasia medular.
- Dor de cabeça, tontura, fadiga, fraqueza muscular, miopatia, neuropatia periférica.
- Hepatotoxicidade (10-15%), nefrotoxicidade.
- Distúrbios menstruais.
- Coloração vermelho-alaranjado de urina, lágrima, saliva e suor.
- Neurite óptica, visão borrada.
- Psicose tóxica e convulsão.

Interações medicamentosas

- Ver as monografias dos fármacos isolados.

Orientações aos pacientes ^{1, 5}

- Orientar para ingerir o medicamento com estômago vazio, isto é, 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.
- Orientar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.
- Orientar para notificar caso haja suspeita de gravidez e em período de lactação.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Armazenar à temperatura de 25 °C, protegido de calor, umidade e ao abrigo de luz.

ATENÇÃO: a combinação isoniazida + rifampicina não é recomendada para crianças com menos de 20 kg, pela impossibilidade de ajuste de doses com a preparação disponível.

PIRAZINAMIDA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.1.15

Apresentações

- Comprimido 500 mg.
- Solução oral 30 mg/mL.

Indicação^{1, 2, 5}

- Tratamento da tuberculose, em combinação com outros fármacos.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 6}

- Insuficiência hepática grave.
- Gota aguda.
- Hipersensibilidade a pirazinamida e componentes da fórmula.

Precauções^{1, 2, 5, 6}

- Cautela em pacientes com diabetes melito, hiperuricemia, porfiria.
- Disfunção hepática (ver apêndice C).
- Cautela em pacientes em uso de outros medicamentos hepatotóxicos ou bebidas alcoólicas em excesso, com hepatopatias prévias e história de disfunção hepática associada à isoniazida.
- Realizar rotineiramente testes de acuidade visual e discriminação de cores durante o tratamento em crianças com menos de 5 anos de idade.
- Monitorar função renal durante o tratamento (ver apêndice D).
- Em pacientes obesos, calcular dose com base no peso ideal estimado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{4, 5, 197}

Adultos e adolescentes

Tratamento de tuberculose

- De 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia, diariamente, por 2 meses; dose máxima: 2 g, ou
- 50 mg/kg/dose, por via oral, 2 vezes por semana, por 2 meses; dose máxima: 4 g, ou
- de 25 a 30 mg/kg/dose, por via oral, 3 vezes por semana, por 2 meses; dose máxima: 2,5 g.

Tuberculose e infecção por HIV

- De 40 a 55 kg: 1.000 mg, por via oral, uma vez ao dia, ou 1.500 mg, por via oral, 3 vezes por semana.
- De 56 a 75 kg: 1.500 mg, por via oral, uma vez ao dia, ou 2.500 mg, por via oral, 3 vezes por semana.

Idosos

Tratamento de tuberculose

- Dar 15 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia, diariamente, por 2 meses.

Crianças

Tratamento da tuberculose

- De 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia, por 2 meses; dose máxima 2 g, ou
- 50 mg/kg/dose, por via oral, 2 vezes por semana, em combinação com outros agentes antituberculosos, por 2 meses; dose máxima: 4 g.

Tuberculose e infecção por HIV

- Para pacientes portadores de HIV com a doença em estágio avançado (contagem de CD4 menor que 100 células/mm³) não são recomendados esquemas de administração bissemanal, em função de aumento no risco de desenvolvimento de resistência adquirida.

Observação

- Estratégia de Tratamento Diretamente Observado (DOT): “O esquema de tratamento intermitente com dose adequada a este tipo de regime, sempre supervisionado, poderá ser utilizado após a fase inicial, sob responsabilidade das coordenações estaduais.”¹⁹⁷.
- Crianças com tuberculose óssea, articular ou meníngea devem ser tratadas durante 9 a 12 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- O teor de gordura dos alimentos influencia a absorção.
- Meia-vida de eliminação: 9,5 horas (fármaco) e 12 horas (metabólito ativo).
- Em insuficiência renal crônica: 26 horas (fármaco) e 22 horas (metabólito ativo).
- Em cirrose hepática: 15 horas.
- Pico de concentração sérica: 2 horas e 4 a 5 horas (metabólito ativo).
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo).
- Excreção: renal (70%, 4% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 6}

- Hepatotoxicidade, hepatomegalia e insuficiência hepática.
- Febre.
- Esplenomegalia.
- Náusea, vômitos, anorexia.
- Artralgia, mialgia, gota.
- Anemia, trombocitopenia.
- *Rash*, fotossensibilidade.
- Nefrite intersticial.
- Porfíria.

Interações medicamentosas ^{2, 5, 6}

- Aumento de efeito/toxicidade de pirazinamida: probenecida, etionamida, isoniazida, rifampicina.
- Redução de efeito de pirazinamida: zidovudina.
- Pirazinamida antagoniza os efeitos de probenecida.

Orientações aos pacientes ^{1, 2}

- Orientar para ingerir o medicamento em jejum.
- Orientar para suspender o tratamento e notificar se ocorrerem náuseas e vômitos persistentes.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar em temperaturas entre 15 a 30 °C.
- A suspensão oral permanece estável por 2 meses se armazenada em temperatura ambiente ou sob refrigeração.
- A adição de vitamina C (20 microgramas/mL) à suspensão de pirazinamida compromete a estabilidade.

RIFAMPICINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: itens 5.1.15 e 5.1.16

Apresentações

- Cápsula 300 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

Indicações ^{1, 5}

- Tratamento da tuberculose, junto com outros antituberculosos.
- Tratamento de hanseníase.
- Profilaxia de contatos em meningite por *N. meningitidis* e portador assintomático.

Contra-indicações ¹

- Hipersensibilidade a rifampicina.
- Uso de inibidores da protease.

Precauções ^{1, 4, 5, 198}

- Cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver apêndice C), insuficiência renal (ver apêndice D), dependência crônica de álcool, porfiria, infecção por meningococos (só em portadores sãos) e em idosos.
- Mulheres em uso de contraceptivos orais devem substituí-los ou utilizar métodos contraceptivos adicionais.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 162, 166, 194}**Adultos e adolescentes***Tratamento da tuberculose*

- Ver monografia isoniazida + rifampicina.
- Uso em associação com isoniazida e pirazinamida nos 2 primeiros meses de tratamento; rifampicina e isoniazida são dadas em conjunto, diariamente ou 2 vezes na semana, nos 6 meses seguintes.
- Para pacientes portadores de HIV com a doença em estágio avançado (contagem de CD4 menor que 100 células/mm³) não são recomendados esquemas de administração bissemanal, em função de aumento no risco de desenvolvimento de resistência adquirida à rifampicina.

Tratamento da hanseníase (esquemas paucibacilar e multibacilar)

- Paucibacilar: 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), por via oral, 1 vez ao mês, em combinação com dapsona na dose de 100 mg/dia.
- Multibacilar: 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) de rifampicina em combinação com 300 mg de clofazimina, por via oral, 1 vez ao mês, junto com clofazimina 50 mg em dias alternados e dapsona 50 mg diariamente, por 12 meses.

Profilaxia de contatos em meningite por N. meningitidis e portador assintomático

- Dar 600 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias.

Crianças*Tratamento de tuberculose*

- Ver monografia isoniazida + rifampicina.

Tratamento de hanseníase (esquemas paucibacilar e multibacilar)

- Multibacilar.
- Até 5 anos: 300 mg de rifampicina e 100 mg de clofazimina, uma vez ao mês, com 50 mg de clofazimina, duas vezes na semana e dapsona 25 mg diários, por 12 meses.
- De 6 a 14 anos: 450 mg acompanhados de 150 mg de clofazimina, ambos por via oral, uma vez ao mês, junto com clofazimina 50 mg, em dias alternados, e dapsona 50 mg diários, por 12 meses.
- Paucibacilar.
- Até 5 anos: 300 mg/mês, acompanhados de 25 mg diários de dapsona, por 6 meses.
- De 6 a 14 anos: 450 mg/mês, acompanhados de 50 mg diários de dapsona, por 6 meses.

Profilaxia de contatos em meningite por N. meningitidis e portador assintomático

- Com menos de 1 mês: 10 mg/kg/dose, por via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias; dose máxima: 600 mg.
- Com mais de 1 mês: 5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias; dose máxima: 600 mg.

Ajuste de dose em insuficiência renal e diálise

- DCE maior do que 50 mL/minuto: 100% da dose padrão.
- DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 50% da dose padrão.
- DCE menor que 10 mL/minuto: 10% da dose padrão.
- Dose máxima diária: 600 mg.
- Hemodiálise.
- Adulto: 50-100% da dose total recomendada sem suplementação após a hemodiálise.
- Criança: Não é necessário ajuste de dose durante a hemodiálise.
- Diálise peritoneal.
- Adulto: 50-100% da dose total recomendada com dose extra 50-100% da dose total recomendada após a diálise peritoneal.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 162}

- Alimento reduz a absorção.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 1,5 a 5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (15% a 30%) e fecal (60% a 65%).

Efeitos adversos ^{1, 5, 6}

- Náusea, vômito, diarreia, anorexia e hemorragias gastrointestinais.
- Urticária, prurido, lesões maculopapulares, lesões acneiformes, rash e síndrome de Stevens-Johnson.
- Hiperglicemia.
- Leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia e anemia hemolítica.
- Dor de cabeça, tontura, fadiga, fraqueza muscular e miopatia.
- Hepatotoxicidade (10-15%), nefrotoxicidade.
- Distúrbios menstruais.
- Coloração vermelho-alaranjado de urina, lágrima, saliva e suor.

Interações medicamentosas ^{5, 199}

- Aumento de efeito de rifampicina: etionamida, isoniazida, pirazinamida.
- Rifampicina aumenta efeito/toxicidade de: carbamazepina.
- Rifampicina reduz o efeito de: ciclosporina, efavirenz, rosiglitazona, pioglitazona, saquinavir, voriconazol, lopinavir/ritonavir, atazanavir, imatinibe, nevirapina, delavirdina, indinavir, tipranavir, lorcainida, amiodarona, fosamprenavir, tacrolimo, nelfinavir, amprenavir, praziquantel, morfina, tamoxifeno, contraceptivos orais, leflunomida, fluconazol, femprocumona, dexametasona, cloranfenicol, cetoconazol, itraconazol, metoprolol, cortisona, zidovudina, ritonavir, doxiciclina, levotiroxina, clozapina, triazolam, buspirona, rofecoxibe, zaleplona, gefitinibe, sinvastatina, risperidona, lamotrigina, teofilina, dicumarol, betametasona, glibenclamida, fludrocortisona, carvedilol, sertralina, citalopram, clorpropamida, anisindiona, disopiramida, propafenona, metilprednisolona, prednisona, zolpidem, losartana, repaglinida, fentanila, mefloquina, nifedipino, prednisolona, clofibrato, digoxina, sirolimo, atorvastatina, haloperidol, enalapril, tocinida, ácido valpróico, metadona, fenitoína, diltiazem, bexaroteno, gliclazida, glimepirida e fluvastatina.

Orientações aos pacientes ^{1, 5}

- Orientar para utilizar o medicamento com estômago vazio, 30 minutos antes das refeições.
- Orientar para notificar imediatamente se houver suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Deve-se manter à temperatura de 25 °C protegido da luz.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações, por isso é necessário pesquisa quanto a este aspecto ao avaliar a terapia.

SULFATO DE ESTREPTOMICINA

(ver página 227)

5.1.16 Medicamentos para tratamento de hanseníase

A hanseníase no Brasil é uma endemia, com prevalência pontual em 2001 de 77.676 pacientes, com 41.070 casos novos. Para efeitos de tratamento, leva-se em conta se a hanseníase assume forma paucibacilar ou multibacilar²⁰⁰. O tratamento da primeira forma clínica compreende rifampicina e dapsona. O tratamento da hanseníase multibacilar adiciona clofazimina aos agentes já citados. Em doença com lesão única, podem empregar-se minociclina, ofloxacino e claritromicina, mas não são mais eficazes que rifampicina¹³⁵.

O uso desses medicamentos deve ser feito com critério e monitoramento para evitar o surgimento de resistência microbiana. Na hanseníase multibacilar, o tratamento é feito por dois anos. A forma paucibacilar requer tratamento por seis meses.

Para as reações hansênicas de tipo I (dor neural e fraqueza), corticóides são indicados. Para reações hansênicas de tipo II graves (eritema nodoso), talidomida passou a ser considerada a primeira escolha. Devido à teratogenia por ela induzida, deve-se cotejar risco e benefício em cada indicação.

CLOFAZIMINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.1.16

Apresentação

- Cápsula 50 mg e 100 mg.

Indicação¹

- Hanseníase, em terapia múltipla (multibacilar).
- Hanseníase com bacilos resistentes a dapsona.
- Prevenção de eritema nodoso hansênico.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade à clofazimina.

Precauções^{1, 5}

- Cautela em pacientes com insuficiências renal e hepática e sintomas gastrointestinais pré-existent.
- O fármaco induz coloração vermelha cutânea, de mucosas e líquidos orgânicos, e lentes de contato gelatinosas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 5, 166}

Adultos

Hanseníase multibacilar

- Dar 50 mg de clofazimina + 100 mg de dapsona, por via oral, uma vez ao dia, diariamente, adicionados de rifampicina 600 mg + clofazimina 300 mg, por via oral, uma vez ao mês por no mínimo 3 anos.

Tratamento de hanseníase dapsona-resistente

- Dar 100 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 3 anos, em combinação com 1 ou mais medicamentos anti-hansenianos; após, monoterapia com 100 mg de clofazimina, por via oral, 1 vez ao dia.

Eritema nodoso hansênico

- De 200 a 300 mg, por via oral, diariamente, divididos em 2 ou 3 doses diárias, por no máximo 3 meses. De 4 a 6 semanas de tratamento são necessárias até o início dos efeitos.

Crianças

Hanseníase multibacilar

10 a 14 anos

- Dar 50 mg de clofazimina, por via oral, em dias alternados + 50 mg de dapsona, por via oral, diariamente, adicionados de rifampicina 450 mg + clofazimina 150 mg, por via oral, uma vez ao mês por 12 meses.

Menores de 10 anos

- Dar 50 mg de clofazimina, por via oral, duas vezes na semana + 25 mg de dapsona, por via oral, diariamente, adicionados de rifampicina 300 mg + clofazimina 100 mg, por via oral, uma vez ao mês por 12 meses.

Eritema nodoso hansênico

- De 200 a 300 mg, por via oral, diariamente, divididos em 2 ou 3 doses diárias, por no máximo 3 meses. De 4 a 6 semanas de tratamento são necessárias até o início dos efeitos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 5, 6}

- Início de efeito: 3 a 14 dias, 4 a 6 semanas (em eritema nodoso) e 50 dias (cepas resistentes à dapsona).
- Meia-vida: 70 dias.
- É amplamente armazenado em tecido adiposo.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal (11% a 59%) e renal (0,2% a 1%).

Efeitos adversos ^{1, 5, 6, 166}

- Escurecimento de pele e conjuntiva (75%-100%).
- Dor epigástrica, náuseas, vômitos, constipação e diarreia (40%-50%), obstrução intestinal subaguda.
- Xeroftalmia, irritação, prurido e mudança na pigmentação de córnea e conjuntiva (mais de 1%).
- Pele seca, *rash*, prurido, fotossensibilidade (35%).
- Hepatite e hepatomegalia (mais de 1%).

Interações medicamentosas ⁵

- Redução de efeito de clofazimina: sais de hidróxidos de alumínio e magnésio, fenitoína, suco de laranja.

Orientações aos pacientes ^{5, 6}

- Orientar para a possibilidade de ingerir com alimentos, à exceção de suco de laranja, para evitar desconforto estomacal e otimizar a absorção.
- Alertar para a possibilidade de ocorrer alteração reversível na coloração cutânea e dos olhos.
- Alertar para a possibilidade de também ocorrer alteração na coloração de fezes, urina, saliva, suor e lágrimas.
- Manchar roupas e superfícies, em caso de rompimento da cápsula gelatinosa.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Manter protegido de luz e à temperatura de 15 a 30 °C.

CLORIDRATO DE MINOCICLINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.1.16

Apresentação

- Comprimidos de 100 mg.

Indicação ^{2, 4, 5}

- Acne *vulgaris*.
- Tratamento alternativo de hanseníase para pacientes alérgicos a rifampicina ou que recusam a tomar clofazimina ou com hanseníase resistente a rifampicina.

- Profilaxia de infecção meningocócica.
- Alternativa de tratamento de infecções causadas por bactérias sensíveis em pacientes alérgicos à penicilina.

Contra-indicações ^{2, 5}

- Hipersensibilidade a minociclina ou outras tetraciclinas.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Uso concomitante de retinóicos.
- Disfunção hepática grave.
- Gravidez.
- Crianças com menos de 8 anos de idade (anomalias em dentes e ossos).

Precauções ^{2, 5}

- Em tratamento com mais de 6 meses, monitorar, a cada 3 meses, hepatotoxicidade, hiperpigmentação da pele e lúpus eritematoso sistêmico. Suspender o tratamento se forem observadas alterações compatíveis com esses distúrbios.
- Não é recomendado o uso concomitante com retinóides pelo aumento no risco de pseudotumor cerebral.
- Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiências hepática ou renal (ver apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice C).

Esquemas de administração ^{4, 5}

Adultos

Acne vulgaris

- De 50 a 150 mg, uma vez ao dia, por 12 dias.

Hanseníase

- Dar 100 mg, a cada 12 horas, por 6 a 8 dias.

Profilaxia de meningite meningocócica

- Dar 100 mg, a cada 12 horas, por 5 dias.

Outras infecções

- Inicialmente 200 mg/dia, por via oral, seguidos de 100 mg a cada 12 horas, por 7 a 10 dias.

Crianças com mais de 8 anos

Acne vulgaris

- De 50 a 100 mg, por via oral, uma vez ao dia, por 12 dias.

Hanseníase, profilaxia de meningite meningocócica e outras infecções

- Inicialmente, 4 mg/kg/dia, seguidos de 2 mg/kg a cada 12 horas, por 5 dias.

Ajuste de dose em insuficiência renal

- Deve-se diminuir a dose ou aumentar o intervalo entre as doses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Não têm absorção prejudicada por alimentos.
- Pico plasmático: 3,5 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 11 a 22 horas (18 a 69 horas em pacientes com insuficiência renal).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fezes (34%) e urina (10 a 13%).
- Não é dialisável.

Efeitos adversos ^{2, 5}

- Tontura (9%), vertigem.
- Fotossensibilidade, hiperpigmentação da pele, alopecia.
- Hepatotoxicidade.
- Pode induzir lúpus eritematoso sistêmico no uso prolongado (6 meses).
- Anorexia.
- Insuficiência renal aguda.

Interações medicamentosas^{2,5}

- Redução de efeito de minociclina: antiácidos compostos de alumínio e magnésio, salicilato de bismuto, ferro e ranitidina.
- Minociclina aumenta o bloqueio neuromuscular de cisatracúrio.
- Minociclina aumenta o risco de sangramento de anticoagulantes orais.
- Minociclina aumenta os níveis séricos de digoxina.
- Minociclina diminui a eficácia contraceptiva de anticoncepcionais hormonais orais.
- Minociclina aumenta o risco de pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana) induzido por retinóides e vitamina A.

Orientações aos pacientes⁴⁻⁶

- Orientar para evitar exposição excessiva ao sol e usar protetor solar.
- Orientar que pode ser ingerido com estômago cheio ou vazio, inclusive com leite.
- Orientar para ingerir minociclina 1 ou 2 horas antes, se houver necessidade de utilizar anti-secretores gástricos, antiácido, suplementos contendo ferro e bismuto.
- Alertar para não dirigir veículos automotores e não operar máquinas se tiver tonturas.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Manter ao abrigo de ar, luz, umidade e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

DAPSONA

Priscila Gebrim Louly

Na Renome 2006: item 5.1.16

Apresentação

- Comprimido 50 mg e 100 mg.

Indicações^{1,2,5}

- Tratamento da hanseníase.
- Tratamento de dermatite hepertiforme.
- Tratamento e profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em pacientes infectados por HIV.
- Profilaxia de toxoplasmose em pacientes infectados por HIV.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade a dapsona e sulfonas.
- Anemia grave.

Precauções^{1,5}

- Hemólise pode ocorrer em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase ou por deficiência de metemoglobina redutase. Esta reação é dose-dependente.
- Recomenda-se tratar anemia antes do uso de dapsona e monitorar a contagem de hemácias durante o tratamento.
- A dapsona pode causar agranulocitose, anemia aplásica e outras discrasias sangüíneas.
- O uso concomitante com antagonistas de ácido fólico pode aumentar o risco de reações hematológicas.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1,5}

Adultos

Tratamento de hanseníase

- Paucibacilar (em combinação com rifampicina): 100 mg/dia, por via oral. A terapia deve ser continuada por 6 meses.

- Multibacilar (em combinação com rifampicina e clofazimina): 100 mg/dia, por via oral, por 12 meses.

Tratamento de dermatite herpetiforme

- Dar 50 mg, por via oral, inicialmente, podendo aumentar de acordo com a resposta clínica até 300 mg por dia.
- A dose deve ser reduzida à mínima dose eficaz assim que possível.

Tratamento e profilaxia de pneumonia por Pneumocystis jirovecii

- Tratamento: 100 mg/dia, por via oral, isoladamente ou em combinação com pirimetamina e trimetoprima.
- Profilaxia: 50 mg, por via oral, duas vezes ao dia, isoladamente ou em combinação com pirimetamina + folinato de cálcio.

Profilaxia de toxoplasmose

- De 50 a 200 mg/dia de dapsona + 50 a 75 mg de pirimetamina + 25 mg de folinato de cálcio, por via oral, uma vez por semana.

Crianças

Tratamento de hanseníase

- Paucibacilar (em combinação com rifampicina): menos de 10 anos de idade 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, até o máximo 100 mg/dia; 10 a 14 anos: 50 mg/dia, por via oral, por 6 meses.
- Multibacilar (em combinação com rifampicina e clofazimina): menos de 10 anos de idade 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, até o máximo 100 mg/dia; 10 a 14 anos: 50 mg/dia, por via oral, por 12 meses.

Tratamento e profilaxia de pneumonia por Pneumocystis jirovecii

- Tratamento: 100 mg/dia, por via oral, isoladamente ou em combinação com pirimetamina e trimetoprima.
- Profilaxia: 2 mg/kg/dia (dose máxima: 100 mg/dia) ou 4 mg/kg, uma vez por semana (dose máxima: 200 mg/dose).

Profilaxia de toxoplasmose

- Uso em crianças acima de 1 mês de idade: 2 mg/kg/dia, uma vez por dia, + pirimetamina 1 mg/kg/dia + folinato de cálcio 5 mg, a cada 3 dias.
- Dose máxima: 25mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Pico de concentração plasmática: 4 a 8 horas.
- Meia-vida: 10 a 50 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (85%).

Efeitos adversos ^{1, 4, 5}

- Hemólise, metemoglobinemia, agranulocitose (rara).
- Dermatite alérgica, necrose epidérmica e síndrome de Stevens-Johnson.
- Hepatite (rara).
- “Síndrome da dapsona” – reação de hipersensibilidade rara, com sintomas como *rash*, febre, icterícia e eosinofilia.
- Irritação gastrointestinal.
- Taquicardia.
- Dor de cabeça, nervosismo, insônia, visão borrada, parestesia, neuropatia periférica reversível e psicoses.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de dapsona: amprenavir, saquinavir, probenecida, trimetoprima.
- Redução de efeito de dapsona: rifabutina, rifampicina e rifapentina.
- Zidovudina aumenta a toxicidade hematológica (neutropenia).

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir com alimento para reduzir o desconforto gástrico.

- Orientar para notificar quando surgirem febre, dor orofaríngea, *rash*, úlcera bucal, púrpura ou sangramentos.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Manter na embalagem original, bem fechada, ao abrigo de ar, luz e umidade e à temperatura de 15 a 30 °C.

OFLOXACINO

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.1.16

Apresentação

- Comprimido 400 mg.

Indicações^{1,5}

- Tratamento alternativo de hanseníase para pacientes alérgicos a rifampicina ou que recusam tomar clofazimina ou com hanseníase resistente a rifampicina.
- Tratamento alternativo de tuberculose, associado a outros antituberculosos.
- Infecções por microorganismos sensíveis às fluoroquinolonas e multirresistentes a outros antimicrobianos.

Contra-indicação^{1,2,5,202}

- Hipersensibilidade a ofloxacino ou outras quinolonas.

Precauções^{1,2,5,6,201}

- Seu uso deve ser restrito, pois há emergência crescente de resistência microbiana às fluoroquinolonas.
- Na tuberculose pode levar não só a supressão de sintomas iniciais e retardo no diagnóstico de tuberculose, como também contribuir para o desenvolvimento de crescente resistência do *M. tuberculosis*.
- Cautela em paciente com história de distúrbios psiquiátricos, idosos, insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D).
- Eficácia e segurança não estão estabelecidas para menores de 18 anos de idade.
- Uso prolongado pode induzir colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*.
- Evitar exposição à luz solar, em decorrência do risco de reações de fotossensibilidade.
- Podem ocorrer reações fatais de hipersensibilidade, como colapso cardiovascular, hipotensão, depressão respiratória aguda e reações cutâneas sérias.
- Idosos são mais sensíveis a arritmias conseqüentes ao aumento do intervalo QT. Monitorar por eletrocardiograma quando houver associação a outros fármacos que também afetem o intervalo QT.
- Ajustar esquema de administração em pacientes com depuração da creatinina endógena menor ou igual a 50 mL/minuto.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{2,5}

Adultos

Tratamento alternativo de hanseníase (pacientes com lesão única de hanseníase paucibacilar)

- Dar 400 mg, por via oral, em dose única e em combinação com minociclina e rifampicina.

Tratamento alternativo de tuberculose para pacientes não-responsivos a esquemas convencionais

- De 400 a 800 mg/dia, por via oral, uma ou duas vezes ao dia; dose máxima: 800 mg/dia.

Tratamento de infecções por microorganismos sensíveis às fluoroquinolonas e multirresistentes a outros antimicrobianos

- Dar 400 mg, duas vezes ao dia, por via oral, durante 7-28 dias (dependendo da infecção a tratar).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Pico de concentração sérica: 1 ou 2 horas.
- Alimentos influenciam a absorção.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (65% a 98,5% em forma sem alterações) e fecal (4% a 8%).
- Meia-vida de eliminação bifásica: 4 a 5 horas (primeiro tempo) e 20 a 25 horas (segundo tempo); 15 a 60 horas (insuficiência renal).
- Somente pequenas concentrações do fármaco são removidas por hemodiálise ou diálise peritonial.

Efeitos adversos ^{2, 5, 6}

- Taquicardia, hipotensão transitória, síncope.
- Tontura, ansiedade, reações psicóticas, neuropatia.
- *Rash* (raramente eritema multiforme e necrólise tóxica epidérmica), prurido, vasculite, eritema nodoso, petéquias.
- Insuficiência renal, nefrite intersticial.
- Disfunção hepática (incluindo hepatite e icterícia colestática).
- Reações fatais de hipersensibilidade, como colapso cardiovascular, hipotensão, depressão respiratória aguda e reações cutâneas sérias.

Interações medicamentosas ^{1, 2}

- Aumento do efeito de ofloxacino: probenecida, metoclopramida.
- Redução do efeito de ofloxacino: antiácidos, cátions multivalentes, sucralfato, sulfato de zinco.
- Com ibuprofeno pode ocorrer aumento do risco de convulsões.
- Ciclosporina resulta em aumento da creatinina sérica.
- Ofloxacino aumenta o efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes ^{2, 5}

- Alertar para o fato de que este fármaco não deve ser administrado em crianças.
- Orientar para aguardar pelo menos 2 horas antes ou 2 horas após uso do ofloxacino para utilizar antiácidos, multivitamínicos, sucralfato ou didanosina.
- Alertar para evitar ingestão de álcool concomitante ao tratamento.
- Orientar para não dirigir veículos ou manejar máquinas que exijam atenção e coordenação motora.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Armazenar em temperatura inferior a 30 °C, em frasco bem fechado.

ATENÇÃO: fluoroquinolonas não são, usualmente, opções de primeira linha para tratamento de infecções. A segurança do uso de fluoroquinolonas em crianças e adolescentes não está adequadamente estabelecido²⁰².

RIFAMPICINA

(ver página 239)

5.2 Antifúngicos

A abordagem medicamentosa das infecções fúngicas inclui agentes tópicos e sistêmicos, usados profilática (em pacientes imunodeprimidos) e terapêutica-

mente. Em infecções localizadas, os agentes tópicos são preferidos. Um exemplo disso é a candidíase oral, especialmente nas formas pseudomembranosa e eritematosa²⁰³. Em infecções generalizadas e mais graves, usam-se agentes sistêmicos.

No quadro que segue são assim classificados os representantes de uso corrente.

Classificação dos antifúngicos

Sistêmicos	Tópicos
Caspofungina	Cetoconazol
Flucitosina	Ciclopirox
Griseofulvina	Haloprogina
Itraconazol	Miconazol
Fluconazol	Nistatina
Cetoconazol	Terbinafina
Anfotericina B	Tolnaftato

A resistência fúngica a agentes terapêuticos disponíveis está aumentando, como reflexo de crescimento da população imunocomprometida e do uso cada vez mais freqüente de profilaxia e tratamento empírico com antifúngicos. A resistência predomina com imidazólicos, especialmente com fluconazol, mas também tem aumentado para anfotericina B.

Outros fármacos também têm sido empregados em infecções fúngicas. Amorolfina é um derivado morfolínico, disponível para uso tópico em onicomicoses distais, aplicado semanalmente por meio de esmalte. Em estudo piloto²⁰⁴, foi usada sobre dentaduras associadas à estomatite por *Candida*. Solução desinfetante com partes iguais de peróxido de hidrogênio e água tem sido usada para mergulhar dentaduras. Clorexidina a 2%, sem ser considerada antifúngica, apresenta ação antimicótica em estomatite por dentadura, inibindo a aderência dos fungos ao acrílico dos aparelhos²⁰⁵.

A profilaxia com antifúngicos está indicada em pacientes imunodeprimidos ou criticamente doentes, em quem se desenvolvem fungos oportunistas. O tratamento direciona-se à cura das lesões características.

Uso em profilaxia

A prevenção das infecções fúngicas deve ser buscada continuamente, por meio de restrição de antibioticoterapia de amplo espectro, combate a infecções fúngicas superficiais em pacientes imunodeprimidos e cuidados gerais para prevenir infecções hospitalares. Antifúngicos têm sido adicionados a outros antimicrobianos para a profilaxia de infecções em pacientes com neutropenia, sem evidência consistente de benefício. Há raras situações em que o benefício é indiscutível, como nos receptores de transplante de medula óssea²⁰⁵.

Deve-se evitar profilaxia antifúngica, especialmente com fluconazol, pois pode levar ao desenvolvimento de resistência ou superinfecções por espécies não-sensíveis. Em profilaxia de candidíase orofaríngea de 4.226 adultos submetidos à quimioterapia ou radioterapia antineoplásica, antifúngicos absorvíveis (cetoconazol, itraconazol, fluconazol) e antifúngicos parcialmente absorvíveis (miconazol, clotrimazol) evidenciaram eficácia, ao contrário de antifúngicos não-absorvíveis (nistatina, anfotericina B), placebo e não-tratamento. Com fármacos absorvíveis, é preciso tratar nove pacientes para evitar um caso de candidíase oral (NNT = 9). Não houve diferenças de efeitos adversos encontrados entre agentes absorvíveis e não-absorvíveis, bem como entre todos os antifúngicos e placebo²⁰⁶.

Não há evidências suficientes que comprovem diferenças estatisticamente significantes entre nistatina, fluconazol, clotrimazol comparados entre si e bochechos bucais de clorexidina com e sem nistatina sobre o risco de candidíase orofaríngea em pacientes submetidos a transplantes²⁰⁷.

Fluconazol, itraconazol e nistatina comparados a placebo mostraram-se efetivos em reduzir incidência e recidivas de candidíase orofaríngea em pacientes com infecção por HIV. No entanto, o risco de desenvolvimento de resistência faz com que a profilaxia não seja procedimento de rotina. Profilaxia constante *versus* intermitente com fluconazol em pacientes portadores de infecção por HIV e com episódios agudos de candidíase oral não produz diferença quanto à emergência de resistência fúngica ao fármaco. Revisão sistemática²⁰⁸ de ensaios clínicos que avaliaram eficácia de antifúngicos em profilaxia e tratamento de infecções fúngicas em pacientes HIV positivos concluiu pela evidência de eficácia de fluconazol em profilaxia, por insuficientes dados com os outros agentes. Para tratamento, houve evidência de eficácia com nistatina, clotrimazol, fluconazol, cetoconazol e itraconazol.

Uso em tratamento

Compostos imidazólicos constituem a primeira escolha em micoses de mucosas. Possuem atividade e espectro similares, sendo ativos contra todos os fungos causadores de infecções superficiais de pele e mucosas. São eficazes e pouco tóxicos, geram baixos níveis de resistência e têm baixo custo. Quando necessário, fluconazol e itraconazol, agentes sistêmicos, são usados em terapia de manutenção, intermitente ou contínua.

Comparada à anfotericina B, caspofungina apresentou tendência à superioridade clínica e microbiológica no tratamento de candidíase orofaríngea e esofágica, com toxicidade significativamente menor²⁰⁹.

Em ensaio clínico randomizado (n = 357)²¹⁰, comprimido mucoadesivo de liberação prolongada de miconazol (aplicação tópica de 10 mg, uma vez ao dia) foi comparado a cetoconazol sistêmico (400 mg/dia), em tratamento de 7 a 14 dias para pacientes infectados por HIV e com candidíase orofaríngea. A resposta clínica dos dois medicamentos foi similar em 7 dias: 87% para miconazol e 90% para cetoconazol. Cetoconazol associou-se a maior ocorrência de efeitos adversos.

Lesões orais de paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana) são tratadas com itraconazol ou cetoconazol. São alternativas anfotericina B e sulfametoxazol/trimetoprima (clotrimoxazol).

Na revisão do *Clinical Evidence*²⁰⁷ é feita categorização do benefício clínico que advém de alguns dos antifúngicos no manejo da candidíase orofaríngea.

Classificação dos benefícios clínicos advindos de antifúngicos em candidíase orofaríngea²⁰⁷.

Classificação	Em profilaxia	Em tratamento
Benefício definido	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol, itraconazol ou nistatina em pacientes com aids em grau avançado • Antifúngicos tópicos (absorvíveis, parcialmente absorvíveis e não-absorvíveis) em infectados por HIV • Antifúngicos tópicos (absorvíveis e parcialmente absorvíveis) em pacientes adultos recebendo terapia de câncer 	<ul style="list-style-type: none"> • Miconazol e fluconazol em crianças imunocompetentes e imunodeprimidas
Benefício provável	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol em crianças imunodeprimidas (mais eficaz que nistatina oral e anfotericina B) 	
Benefício desconhecido	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia antifúngica em diabetes melito • Profilaxia antifúngica em adultos transplantados 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento antifúngico em diabetes melito • Tratamento antifúngico em estomatite associada a dentaduras • Tratamento antifúngico em adultos submetidos a tratamento quimioterápico ou radioterápico por câncer

5.2.1 Antifúngicos sistêmicos

Anfotericina B é ativa contra a maioria dos agentes causadores de micoses profundas. Seu espectro de ação inclui fungos patogênicos e oportunistas, mas não é eficaz nas dermatofitoses superficiais. Sua principal indicação é o controle de infecções fúngicas sistêmicas graves. Tem como desvantagens dificuldades de administração, reações transfusionais e nefrotoxicidade. Apesar disso, a preparação convencional continua sendo a primeira escolha, devido à reconhecida eficácia e baixo custo. Preparações lipídicas, especialmente a lipossomal, têm eficácia e perfil de toxicidade mais favoráveis, mas seu alto custo impede o uso rotineiro na maioria dos serviços de saúde. Para seu emprego exigem-se critérios muito claros de indicação. Além disso, anfotericina B convencional também pode ter sua toxicidade reduzida quando administrada em circunstâncias ótimas²¹¹.

Fluconazol é eficaz em prevenir infecções fúngicas invasivas e mortalidade total em pacientes não-neutropênicos e criticamente doentes, embora dose ótima e duração de uso não estejam determinadas²¹². Em centros de transplante com alta incidência de infecções fúngicas invasivas ou em situações de alto risco individual, a profilaxia antifúngica com fluconazol parece apropriada e não se acompanhou de aumento na resistência fúngica. Em casos de transplante hepático (10% de in-

feções fúngicas invasivas), requer-se profilaxia em 14 receptores para prevenir uma infecção²¹³. Na revisão do *Clinical Evidence*, cita-se ensaio clínico que indicou superioridade de fluconazol sobre clotrimazol na redução de recorrência de candidíase orofaríngea²⁰⁷. Também não há suficiente evidência de que fluconazol seja melhor do que anfotericina B em pacientes neutropênicos com câncer. Nesses, anfotericina intravenosa deve ser preferida para tratamento empírico ou uso profilático porque é o único antifúngico com aparente efeito sobre mortalidade²¹⁴. É usado no tratamento de manutenção de meningite criptocócica de pacientes aidéticos. É o fármaco de escolha em meningite por *Coccidioides*, devido a menor morbidade em comparação a anfotericina B intratecal. Também em pacientes com infecção por HIV, fluconazol em suspensão foi superior a nistatina em suspensão para redução de sinais e sintomas de candidíase orofaríngea²⁰⁷. Igualmente, em crianças imunocompetentes e imunocomprometidas, fluconazol superou nistatina na cura clínica de candidíase orofaríngea.

Em comprimidos de 150 mg, é usado para tratamento de candidíase vaginal (em dose única) ou onicomicose (em dose semanal).

Itraconazol apresenta maior espectro de ação que cetoconazol e fluconazol, podendo ser ativo contra cepas de *Candida* resistentes, *Aspergillus* e *Sporothrix*. É medicamento restrito para tratamento de paracoccidioidomicose e histoplasmose. Na blastomicose norte-americana, é eficaz e bem tolerado, sendo considerado fármaco de escolha. Na paracoccidioidomicose, itraconazol é fármaco de escolha, pois produz em seis meses resultados equivalentes aos de 12 a 18 meses de cetoconazol²¹⁵. É eficaz em todas as formas de esporotricose, sendo primeira escolha em doença linfocutânea e extracutânea. Outras indicações incluem cromomicose, coccidioidomicose não-meningea, feo-hifomicose e pseudoallescheriase. É eficaz em tratamento e prevenção de recorrência de histoplasmose em pacientes imunocomprometidos, sendo alternativa mais prática e menos tóxica do que anfotericina B. Em histoplasmose disseminada grave, a tendência é iniciar o tratamento com anfotericina B, passando para itraconazol após melhora das condições do paciente. Geralmente é bem tolerado, sendo referidos efeitos adversos em 5% a 8%, principalmente náuseas, tonturas, cefaléia e dor abdominal²¹⁶.

ANFOTERICINA B

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.2

Sinonímia

- Anfotericina B convencional, Anfotericina B desoxicolato.

Apresentação

- Pó para solução injetável 50 mg em desoxicolato de sódio.

Indicações^{2, 5, 217}

- Tratamento agudo de micoses sistêmicas graves.
- Aspergilose.
- Blastomicose.
- Candidíase sistêmica.
- Coccidioidomicose.
- Criptococose.
- Esporotricose.
- Histoplasmose.
- Mucormicose.
- Paracoccidioidomicose.
- Leishmaniose mucocutânea (segunda linha de tratamento).

Contra-indicações ^{5, 217}

- Hipersensibilidade a qualquer forma de anfotericina B.
- Tratamento de dermatofitoses superficiais.
- Lactação.

Precauções ^{1, 2, 4-6, 217}

- Monitorar função renal (ver apêndice D), função hepática, eletrólitos séricos e contagens hematológicas durante o tratamento. Diante de alterações importantes dos dados laboratoriais monitorizados, associadas a manifestações clínicas indesejadas, interromper o tratamento, reduzir as doses ou aumentar o intervalo entre administrações.
- Realizar teste antes da primeira infusão para detectar possível reação infusional. Não realizar a administração antes de o paciente ser observado clinicamente por 30 minutos.
- Evitar a administração rápida em função do risco de arritmias e irritação local.
- Reações infusionais são mais comuns no início da administração (1 a 3 horas), diminuindo com a continuação da terapia.
- Atentar para medicamentos dados simultaneamente pelo risco de interações que aumentem a toxicidade ou diminuam a atividade de anfotericina B.
- Anfotericina convencional apresenta maior toxicidade do que diversas formas de suspensão lipídica, mas a toxicidade da forma convencional pode ser diminuída com lentas velocidades de infusão sem sacrifício de eficácia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 217}

Adultos

Infecções fúngicas sistêmicas

- Teste inicial: 1 mg, em infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos, 30 a 60 minutos antes da administração da dose plena, junto com anti-térmico, anti-histamínico ou hidrocortisona 50 a 100 mg, por via intravenosa.
- De 0,25 a 1,5 mg/kg/dia, em infusão intravenosa contínua, a cada 24 horas; ou 1,0 a 1,5 mg/kg, em infusão intravenosa durante 4 a 6 horas, em dias alternados, por 7 dias.
- De 0,25 a 3 mg, por via intratecal, a cada 48 a 72 horas; aumentar para 0,5 a 1,0 mg, se tolerado. Dose máxima total: 15 mg.
- Se houver necessidade de incrementos de dose, aumentar gradualmente até completar 1,5 mg/kg/dia.
- Se houver necessidade de tratamento prolongado (variável de acordo com tipo e gravidade da infecção), anfotericina costuma ser substituída por outro antifúngico sistêmico de menor perfil de toxicidade; também pode ser repetida alternadamente. Duração usual de tratamento: 4 a 12 semanas.
- Na forma desoxicolato, pode ser administrada por vias intratecal (2 mg/dia) e intranasal (20 a 30 mg, 1 a 3 vezes ao dia).

Leishmaniose mucocutânea

- Dose teste inicial de 1mg, infundida por 20 a 30 minutos, seguida por 5 a 10 mg e aumentada para 5 a 10 mg por dia.
- A dose máxima diária não deve exceder 0.5 a 1 mg/kg, que deve ser administrada em dias alternados.
- Dose total acumulada de 1 a 3 g.

Crianças

Infecções fúngicas sistêmicas

- Teste inicial: 0,1 mg/kg/dose, por infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos, 30 a 60 minutos antes da administração da dose plena.

- De 0,25 a 1,0 mg/kg/dia, em infusão intravenosa contínua, durante 2 a 6 horas, a cada 24 horas, por 7 dias; após, pode ser dada em dias alternados, na base de 1,0 a 1,5 mg/kg/dia.
- De 25 a 100 microgramas, por via intratecal, a cada 48 a 72 horas; aumentar até 500 microgramas, se tolerado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Pico de concentração plasmática: 1 hora.
- Excreção: renal (40%).
- Meia-vida de eliminação bifásica: 15 a 48 horas (inicial) e 15 dias (terminal).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6, 217}

- Anemia.
- Hipocalemia, hipomagnesemia.
- Cansaço, fraqueza, dor generalizada, parestesias, câibras.
- Febre, calafrios, cefaléia.
- Náusea, vômitos.
- Hipotensão, arritmia, tromboflebite.
- Taquipnéia.
- Insuficiência renal e nefrotoxicidade.
- Indigestão, perda de apetite, diarreia, dor epigástrica, hepatotoxicidade.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 217}

- Aumento da atividade/toxicidade de anfotericina B: flucitosina, terbinafina, caspofungina, fármacos nefrotóxicos (amicacina, gentamicina, ciclosporina, pentamidina, estreptomicina, vancomicina), antineoplásicos, piperacilina, ticarcilina, corticosteróides, diuréticos espoliadores de potássio (aumento das perdas de potássio).
- Diminuição de atividade/toxicidade de anfotericina B: antifúngicos triazólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol), antifúngicos imidazólicos (cetoconazol, miconazol), piperacilina e ticarcilina (diminuição de nefrotoxicidade).
- Anfotericina B aumenta o risco de toxicidade de digoxina e bloqueadores neuromusculares periféricos devido à hipocalemia induzida.
- Anfotericina B aumenta o risco de toxicidade de flucitosina.
- Pré-medicação com paracetamol e difenidramina diminui a intensidade da reação infusional.

Orientações aos pacientes ⁵

- Alertar para suspender o uso e notificar imediatamente caso haja urticária, edema em face, mãos ou boca, dispnéia, erupção cutânea, náusea, vômito e diarreia.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Reconstituir somente com água estéril para injeção, sem conservantes. Não reconstituir com água bacteriostática.
- A solução-mãe é estável à temperatura ambiente (25 °C) por 24 horas e sob refrigeração (+ 4 °C) por 2 dias. Deve ser protegida da luz.
- O diluente padrão é solução de glicose a 5%. Diluir a dose em 250 a 500 mL.
- Soluções diluídas não necessitam proteção contra iluminação típica de hospital se a administração ocorrer dentro das 24 horas após a preparação.
- Incompatibilidades (com precipitação): álcool benzílico, cloreto de sódio.
- Não se recomenda misturar em solução com quaisquer outros fármacos.

FLUCONAZOL

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.2

Apresentações

- Cápsula 100 mg e 150 mg.
- Solução injetável 2 mg/mL.

Indicações^{1,2}

- Micoses profundas causadas por *Candida* sp, *Criptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, abrangendo:
 - candidíase vaginal.
 - candidíase mucosa (inclusive em esofagite não-responsiva a cetoconazol).
 - candidíase urinária.
 - candidíase invasiva em pacientes não-neutropênicos.
 - criptococose não-meningea.
 - meningite criptocócica leve (tratamento e prevenção em portadores de HIV).
 - meningite por *Coccidioides immitis* (primeira opção).
- Histoplasmose.
- Prevenção de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.
- Dermatomicoses.

Contra-indicação^{1,2,6}

- Hipersensibilidade ao fármaco e outros componentes da fórmula.

Precauções^{1,2,5-7}

- Em tratamento prolongado, ajustar doses em insuficientes renais, de acordo com a depuração da creatinina endógena. Não é necessário ajuste em terapia de dose única (ver apêndice D).
- Monitorar a função hepática em casos de administração de altas doses, tratamentos de longa duração ou uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos.
- Suspender o tratamento se surgirem sinais ou sintomas de doença hepática (risco de necrose hepática).
- Monitorar elecardiograficamente quando a terapia é concomitante com medicamentos indutores de prolongamento do intervalo QT, havendo predisposição a palpitações, extra-sístoles ventriculares e síncope.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1,2,7}

Observações

- A administração por vias oral e intravenosa admite a mesma dose diária de fluconazol.
- Em adultos, a infusão intravenosa contínua é feita à velocidade máxima de 200 mg/hora.
- Em crianças, a infusão intravenosa contínua dura no mínimo 2 horas.
- Em pacientes imunocomprometidos, a duração de tratamento é mais longa (em geral, 14 dias).
- Em neonato com mais de 2 semanas, a administração é a cada 72 horas; em neonatos entre 2 a 4 semanas de vida, administra-se a cada 48 horas.

Adultos

Tratamento de candidíases

- Candidíase vaginal: dose única de 150 mg, por via oral.
- Candidíase vaginal recorrente: 100 mg, em dose única semanal, por 6 meses.
- Candidíase mucosa (exceto vaginal): 50 mg, uma vez ao dia, por 7 a 14 dias.
- Candidíase urinária: 200 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Candidíase pulmonar: 100 mg, uma vez ao dia, por 7-14 dias.
- Candidíases invasivas: 400 mg iniciais e 200 mg diários em infecções invasivas, aumentando para 400 mg diários, se necessário.

Tratamento de criptococoses

- Criptococose não-meníngea: 400 mg, uma vez ao dia, por 10 semanas.
- Meningite criptocócica (tratamento): dose inicial de 400 mg, por vias oral ou intravenosa, seguida de 200 mg, uma vez ao dia, por 6 a 8 semanas.
- Prevenção de recidiva de meningite criptocócica em portadores de HIV: 200 mg, por via oral, uma vez ao dia ou 100 a 200 mg diários, por infusão intravenosa.

Tratamento de coccidioidomicoses

- Meningite (primeira opção): 400 a 800 mg, uma vez ao dia, por via oral ou intravenosa, por 9 a 12 meses.
- Pulmonar: 200 a 400 mg, uma vez ao dia, por via oral ou intravenosa.

Tratamento de histoplasmose

- Dar 400 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Prevenção de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea

- Dar 400 mg, por via oral ou intravenosa, por 7 dias.

Tratamento de dermatomicoses

- Dar 50 mg, por via oral, uma vez ao dia, por 6 semanas no máximo.

Crianças*Tratamento de candidíases*

- Candidíase mucosa (exceto vaginal): 3 a 6 mg/kg no primeiro dia, por vias oral ou intravenosa, seguidos de 3 mg/kg, uma vez ao dia, por 7 a 14 dias.
- Candidíases invasivas: 6 a 12 mg/kg, por vias oral ou intravenosa, por 6 a 8 semanas.
- Dose máxima: 400 mg diários.

Tratamento de meningite criptocócica

- Dose inicial de 400 mg, por via oral ou intravenosa, seguida de 200 mg, uma vez ao dia, por 6 a 8 semanas.

Prevenção de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos

- De 3 a 12 mg/kg, por via oral ou intravenosa, por 7 dias.

Tratamento de dermatomicoses

- Dar 50 mg, por via oral, uma vez ao dia, enquanto dura a neutropenia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 5-7}

- Absorção independente da presença de ácidos ou alimentos.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida: 30 horas (triplica em pacientes com DCE inferior a 20 mL/minuto e é muito prolongada em prematuros).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (predominante em forma ativo; 11% como metabólitos).
- É removido por diálise.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 6}

- Náusea, vômitos, dores abdominais, dispepsia, distúrbio de paladar, flatulência, diarreias.
- Cefaléia, vertigens.
- Elevação transitória das enzimas hepáticas (5-11%), necrose hepática e outros disfunção hepática.
- Alopecia, prurido, rash, angioedema, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson.
- Hiperlipidemia, leucopenia, trombocitopenia, hipocalemia.
- Prolongamento do intervalo QT.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5}

- Aumento dos efeitos de fluconazol: hidroclorotiazida, ritonavir, ciclosporina.
- Diminuição dos efeitos de fluconazol: rifampicina.

- Fluconazol aumenta os efeitos de: varfarina, glibenclamida, nevirapina, saquinavir, zidovudina e fenitoína.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Armazenar cápsula ou suspensão em temperatura abaixo de 30 °C.
- Armazenar soluções injetáveis em refrigerador, protegendo contra congelamento.
- Exposição breve do produto a temperaturas acima de 40 °C não afeta a atividade.

ITRACONAZOL

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.2

Apresentações

- Cápsula 100 mg.
- Solução oral 10 mg/mL.

Indicações ^{2, 5, 217-219}

- Aspergilose.
- Cromomicose cutânea.
- Esporotricose.
- Histoplasmose.
- Paracoccidioidomicose.

Contra-indicações ^{2, 5}

- Hipersensibilidade ao itraconazol.
- Administração concomitante a midazolam oral, pimozida, levacetilmetadol, quinidina, lovastatina, sinvastatina e triazolam.
- Administração concomitante com alcalóides do ergot metabolizados pelo CYP3A4, como diidroergotamina, ergometrina, ergotamina e metilergometrina.
- Insuficiência cardíaca congestiva ou história de insuficiência cardíaca congestiva.

Precauções ^{2, 5}

- A absorção do itraconazol cápsulas pode ser reduzida em pacientes com acloridria (ausência de ácido clorídrico no suco gástrico), aids e neutropenia.
- Deve ser usado com cuidado em pacientes com disfunção hepática, pelo risco de hepatotoxicidade (ver apêndice C).
- A solução oral e as cápsulas não devem ser usadas alternadamente.
- Cuidado em pacientes com fator de risco para insuficiência cardíaca congestiva como doença cardíaca valvular e isquêmica, doença pulmonar grave, insuficiência renal e outras desordens edematosas.
- O uso do itraconazol durante a lactação não é recomendado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{2, 5, 217, 218}

Adultos

Aspergilose invasiva

- De 200 a 400 mg/dia, por via oral, fracionados em 2 vezes ao dia, por 3 meses.

Cromomicose cutânea

- Dar 100 mg/dia, por via oral, em dose única, por 18 meses.

Esporotricose invasiva

- Dar 300 mg/dose, por via oral, 2 vezes ao dia, por 6 meses; após, 200 mg/dia, a longo prazo.

Histoplasmose disseminada leve

- Dar 200 mg/dia, por via oral, fracionados em 1 ou 2 vezes ao dia, por 9 meses.

Paracoccidioomicose

- De 200 a 400 mg/dia, por via oral, fracionados em 2 vezes ao dia, por 6 meses.

Crianças*Paracoccidioomicose*

- De 5 a 10 mg/kg/dia, por via oral, por 6 a 12 meses.

Outras indicações

- Solução oral na dose de 5 mg/kg/dia ou cápsula na dose de 100 mg/dia, por 2 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 219}

- A presença de alimento aumenta a absorção da cápsula, porém diminui a da solução oral. Em pacientes com hipocloridria (HIV positivos), há redução da absorção.
- Pico de concentração: 2 a 5 horas.
- Meia-vida de eliminação: 21 horas (após única dose), 35 horas (na manutenção).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (40% como metabólitos) e fecal.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos ^{2, 219}

- Náusea (11%), vômito (5%), dor abdominal (2%), diarreia (3%), anorexia (1%).
- Edema de membros inferiores (4%).
- Hipertensão (3%).
- Cefaléia (4%), fadiga (2-3%), tontura (2%).
- *Rash* (9%), prurido (3%).
- Diminuição da libido (1%).
- Hipertrigliceridemia, aumento de transaminases, hipocalcemia (2%).

Interações medicamentosas ^{2, 5, 217}

- Aumento do efeito de itraconazol: claritromicina.
- Diminuição de efeito de itraconazol: anfotericina B, amprenavir, carbamazepina, efavirenz, eritromicina, isoniazida, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, antiácidos, antagonistas H₂, inibidores da bomba de prótons, didanosina.
- Itraconazol aumenta a concentração plasmática de: alfentanila, alprazolam, aripiprazol, budesonida, buspirona, inibidores de canais de cálcio, ciclosporina, corticosteróides, diazepam, derivados do ergot, docetaxel, estrógenos conjugados, fentanila, midazolam, quinidina, vincristina, bussulfano, digoxina, cumarínicos, estatinas (risco de miopatia ou rabiomiólise), entre outros.

Orientações aos pacientes ^{2, 4}

- Alertar para notificar a ocorrência de qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para a ingestão da cápsula com alimento e a solução oral com estômago vazio, para facilitar absorção.
- Quanto mais graxa a refeição, maior será a absorção do fármaco.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- A cápsula deve ser mantida ao abrigo de luz e umidade e à temperatura ambiente (15 a 25 °C).
- A solução oral deve ser armazenada em temperatura de 25 °C e não deve ser congelada.

ATENÇÃO: itraconazol apresenta número elevado de interações medicamentosas, por isso é necessário atentar para os fármacos simultâneos. A segurança e eficácia do uso em crianças ainda não foram estabelecidas. O uso concomitante de itraconazol com estatinas pode aumentar risco de miopatia ou rabdomiólise causadas pelo aumento plasmático da estatina.

5.2.2 Antifúngicos tópicos

Nistatina, mesmo dada oralmente, não tem absorção sistêmica, atuando localmente no trato digestivo. Tem mais indicação em tratamento de candidíase esofágica. Em revisão sistemática Cochrane²²⁰, nistatina, dada profilaticamente a 1.569 pacientes imunodeprimidos e criticamente doentes, não superou placebo, não-tratamento, fluconazol e anfotericina B. Os autores concluíram pela não indicação de nistatina profilática em pacientes imunodeprimidos. Nistatina é restrita a tratamento de infecções cutâneas e mucosas superficiais por *Candida*. Outros fungos causadores de micoses superficiais não respondem à nistatina, pois esta não penetra suficientemente na pele para atingir o foco de infecção.

Miconazol é usado topicamente. Não tem emprego sistêmico devido à toxicidade. É ativo contra todos os fungos patogênicos e oportunistas, exceto *Aspergillus* e *Phycomycetes*. Raramente desenvolve-se resistência adquirida a ele. É equivalente aos demais agentes imidazólicos, sendo usado para tratamento da maioria das micoses cutâneas. Foi selecionado porque apresenta variadas formas farmacêuticas que propiciam tratamento em micoses de diferentes localizações. Em ensaio clínico randomizado (n = 357)²¹⁰, comprimido mucoadesivo de liberação prolongada de miconazol (aplicação tópica de 10 mg, uma vez ao dia) foi comparado a cetoconazol sistêmico (400 mg/dia), em tratamento de 7 a 14 dias para pacientes infectados por HIV e com candidíase orofaríngea. A resposta clínica dos dois medicamentos foi similar em 7 dias: 87% para miconazol e 90% para cetoconazol. Cetoconazol associou-se a maior ocorrência de efeitos adversos. Candidíase vaginal sintomática em mulheres gestantes ou não deve ser tratada com imidazólicos tópicos, por não mais de uma semana. Tratamento de sete dias cura mais de 90% dos casos. Não há evidência de que um agente seja melhor do que outro²²¹. Candidíase cutânea e de unhas responde aos agentes imidazólicos²²².

Cetoconazol tem ação sistêmica após absorção oral, mas não é mais utilizado sistemicamente por haver outros representantes com mesmo espectro, porém mais eficazes e menos tóxicos. Tem atividade *in vitro* contra a maioria dos dermatófitos, *Candida sp*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis* e *C. neoformans*, mas algumas espécies de *Candida* são resistentes. Foi selecionado em forma de xampu.

CETOCONAZOL

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.3

Apresentação

- Xampu 2%.

Indicações^{5, 6}

- Dermatite seborréica.
- Pitiríase *versicolor*.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade ao cetoconazol.

Precaução^{4, 5}

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 6}**Adultos***Dermatite seborréica*

- Aplicar quantidade suficiente sobre os cabelos molhados, massageando o couro cabeludo até formação de espuma abundante. Enxaguar e repetir a operação.
- Usar a cada 3 a 4 dias, por 4 semanas.

Crianças

- Dermatite seborréica.
- Aplicar quantidade suficiente de xampu sobre os cabelos molhados, deixar agir por 3-5 minutos e enxaguar.
- Usar 2 vezes por semana, durante 2-4 semanas.

Pitiríase versicolor

- Aplicar quantidade suficiente para umedecer toda a área afetada. Espumar e deixar agir durante 5 minutos. Enxaguar.
- Uso diário durante 5 dias ou até o necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Não há absorção sistêmica considerável através da pele com o uso do xampu.

Efeitos adversos ⁴⁻⁶

- Irritação nos olhos.
- Ressecamento e prurido em pele e couro cabeludo.
- Ressecamento, modificação de textura e aumento da perda normal dos cabelos.

Interações medicamentosas ⁴⁻⁶

- Não foram descritas, na literatura consultada, interações medicamentosas com o uso de cetozonazol xampu.

Orientações aos pacientes ⁵

- Informar ao médico a ocorrência de reação alérgica.
- Evitar contato com os olhos, boca, nariz e vagina.
- Evitar o uso em pele com cortes ou arranhões.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.
- Manter protegido de calor (produto pode ser inflamável).

NISTATINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: itens 5.3 e 18.2**Apresentação**

- Suspensão oral 100.000 UI/ mL.

Indicação ¹

- Tratamento de candidíase oral, esofágica e intestinal.

Contra-indicação ⁵

- Hipersensibilidade à nistatina.

Precaução ^{1, 5}

- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 5}**Adultos***Candidíase oral*

- De 400.000 a 600.000 UI (4 a 6 mL), por via oral, 4 vezes ao dia; continuar por 48 horas após desaparecimento das lesões.

Candidíase esofágiana

- Dar 500.000 UI, por via oral, 4 vezes ao dia.

Candidíase intestinal

- De 500.000 a 1.000.000 UI, por via oral, 3 a 4 vezes ao dia.
- continuar por 48 horas após desaparecimento das lesões.

Em pacientes com HIV/aids

- De 500.000 a 1.000.000 UI, por via oral, 3 a 5 vezes ao dia.
- Monitorar paciente em uso desta terapia.

Crianças

Candidíase

- De 400.000 a 600.000 UI (4 a 6 mL), por via oral, 4 vezes ao dia, por no mínimo 14 dias completos (mesmo após desaparecimento das lesões).

Recém-nascidos

Candidíase

- Dar 200.000 UI (2 mL), metade da dose em cada lado da boca, 4 vezes ao dia.
- Evitar amamentar por 5 a 10 minutos após uso.
- Profilaxia: 1 mL, por via oral, a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Pouco absorvido por via oral, tem efeito local em trato digestivo.
- Início da ação: 24 a 72 horas.
- Excreção: fecal.

Efeitos adversos ^{1, 4-6}

- Náusea, vômito, diarreia (em altas doses).
- Irritação oral e hipersensibilidade.
- Rash cutâneo, eritema multiforme.

Interações medicamentosas ⁴⁻⁶

- Não foram descritas interações medicamentosas com o uso de nistatina suspensão oral 100.000 UI/ mL.

Orientações aos pacientes ^{5, 6}

- Orientar para a necessária agitação do frasco antes do uso.
- Orientar para manter o medicamento na boca o maior tempo possível, por meio de bochechos e só então engolir.
- Alertar para aguardar uma hora após o uso do medicamento para então ingerir alimentos e bebidas.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar à temperatura ambiente (15-30 °C), protegido de calor, luz e umidade. Não congelar.

NITRATO DE MICONAZOL

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: itens 5.3 e 18.2

Apresentações

- Creme 2%.
- Creme vaginal 2%.
- Loção 2%.
- Gel oral 2%.
- Pó 2%.

Indicação ^{1, 5}

- Infecções fúngicas de pele, mucosas ou fâneros.

Contra-indicação ^{2, 4, 5}

- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Precauções ^{2, 4, 5}

- Preparação intravaginal pode causar danos aos contraceptivos de látex, tornando necessário um método contraceptivo adicional durante a administração local do fármaco.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C) e renal.
- Não é necessário ajuste de dose específico durante diálise.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 5}**Adultos e crianças (2 anos ou mais)***Infecções de pele*

- Aplicar nas lesões, topicamente, duas vezes ao dia.
- Continuar por 10 dias após o desaparecimento das lesões.

Infecções de mucosa

- Aplicar, topicamente, 1 ou 2 vezes ao dia.

Infecções de fâneros

- Aplicar, topicamente, nas áreas afetadas, duas vezes ao dia.

Adultos*Vulvovaginite por Candida*

- Aplicar 200 mg, por via vaginal, ao dormir, durante 3 dias; ou: 100 mg, por via vaginal, ao dormir, durante 7 dias; ou: 1.200 mg, por via vaginal, em dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Pico de concentração sérica: 4 horas (oral), 18,4 horas (vaginal).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (menos de 1%) e fecal (50%).
- Meia-vida de eliminação: 24 horas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Irritação, prurido e queimação no local da aplicação, maceração da pele, dermatite de contato.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5}

- Não se encontram interações com o medicamento em uso tópico.

Orientações aos pacientes ^{4, 6}

- Orientar para empregar as preparações de creme e loção somente na pele.
- Orientar para não administrar em olhos, nariz ou boca. Se houver contato com estas áreas remover o medicamento imediatamente.
- Orientar para suspender o tratamento se surgirem reações nos locais de aplicação.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 a 30 °C) e protegido de calor e luz direta.

5.3 Medicamentos usados em pneumocistose

Pneumocystis carinii foi inicialmente mal identificado como protozoário devido a sua morfologia, ausência de crescimento em meios para fungos e resposta a agentes usados no tratamento de infecções por protozoários. Posteriormente, a análise de RNA ribossomal e DNA mitocondrial relacionaram-no a ascomi-cetos, sendo então classificado como fungo. Na era pré-aids, sua ocorrência era rara, aparecendo em prematuros, lactentes debilitados, crianças imunodeprimidas e adultos em terapia imunossupressora para câncer e transplante. Este fungo é o agente causal de pneumonia pneumocística, a mais comum infecção oportunista associada ao acometimento por HIV²²³.

A profilaxia primária está indicada em pacientes com contagens de células CD4 abaixo de 200/mm³ ou com candidíase orofaríngea. A primeira escolha

é sulfametoxazol + trimetoprima. Como alternativa, usa-se aerossol de pentamidina. Na prevenção secundária (após um primeiro episódio de pneumonia), também a associação se constitui em primeira escolha. Dapsona, dapsona + pirimetamina, dapsona + pirimetamina + folinato de cálcio ou pentamidina são alternativas.

Tratamento empírico desta condição não é aconselhado. É necessário diagnóstico bem definido para administrar o tratamento específico que consta de sulfametoxazol + trimetoprima ou trimetoprima + dapsona ou pentamidina intravenosa. A primeira associação mostra a maior eficácia contra pneumonia pneumocócica. A segunda associação está indicada em pacientes com intolerância à primeira. Pentamidina intravenosa é tão eficaz quanto sulfametoxazol + trimetoprima. Por sua toxicidade, está indicada em pacientes gravemente doentes ou naqueles que não toleram as duas associações citadas. Clindamicina é a escolha para casos mais leves de pneumonia, adotando-se a terapia oral.

CLORIDRATO DE CLINDAMICINA

(ver página 217)

DIFOSFATO DE PRIMAQUINA

Leticia Figueira Freitas e Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: itens 5.4 e 5.6.2.2

Apresentação

- Comprimidos de 5 mg e 15 mg.

Indicações^{1, 4-6}

- Malária (causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium falciparum*).
- Pneumocistose em pacientes com aids.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 6, 8}

- Gravidez.
- Condições que predisõem a agranulocitose (artrite reumatóide ativa, lúpus eritematoso sistêmico).
- Crianças menores de 6 meses.
- Hipersensibilidade a primaquina.

Precauções^{1, 4-6, 8}

- Em crianças com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e em aleitamento materno, pode ocorrer hemólise se o tratamento não for suspenso.
- Realizar controle semanal de contagem de células sanguíneas.
- Suspender o tratamento se ocorrer metemoglobinemia ou hemólise.

Esquemas de administração^{1, 2, 4-6, 8}

Adultos

Tratamento de malária por Plasmodium vivax e Plasmodium ovale (tratamento de 3 dias com cloroquina e 7 dias com primaquina)

- Dar 15 mg/dia, por via oral, durante 7 dias.

Tratamento gametocítico de Plasmodium falciparum

- De 30 a 45 mg, por via oral, como dose única.

Tratamento de pneumocistose

- De 15 a 30 mg, por vias oral ou intravenosa, uma vez ao dia, em combinação com clindamicina (1.200 a 3600 mg/dia; ou.
- 30 mg/dia, por via oral, em combinação com 600 mg de clindamicina, por via intravenosa, 4 vezes/dia; ou.

- 300 a 450 mg, por via oral, 4 vezes/dia, por 3 semanas.

Crianças

Tratamento de malária por Plasmodium vivax e Plasmodium ovale (tratamento de 3 dias com cloroquina e 7 dias com primaquina)

- Dar 250 microgramas/kg/dia, por via oral, durante 7 dias.

Tratamento gametocitocida de Plasmodium falciparum

- De 500 a 750 microgramas/kg, por via oral, como dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 8}

- Pico de concentração plasmática: 1 a 3 horas.
- Meia-vida de eliminação: 3,7 a 7,4 horas, 22 a 30 horas (metabólito ativo).
- Metabolismo: fígado (o metabólito carboxiprimaquina acumula-se no plasma com doses repetidas e é responsável pela toxicidade).
- Excreção: urina em 24 horas (1 a 10% do fármaco inalterado).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6, 8}

- Dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia.
- Metemoglobinemia, anemia hemolítica aguda.
- Cianose.
- Icterícia.
- Hemoglobinúria.
- Agranulocitose, granulocitopenia, leucopenia ou leucocitose, anemia.
- Hipertensão, arritmias cardíacas.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4-6, 8}

- Aumento do efeito/toxicidade de primaquina: mepacrina, proguanil.
- Redução de efeito de primaquina: compostos com alumínio ou magnésio.
- Evitar uso concomitante com arteméter/lumefantrina.
- Com aurotioglicose pode aumentar o risco de induzir discrasias no sangue.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 8}

- Orientar para ingerir o medicamento durante as refeições para evitar ou diminuir a irritação gástrica.
- Orientar para interromper o tratamento e notificar em caso de fraqueza, palidez e escurecimento prurido da urina.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Armazenar em recipiente bem fechado, protegido da luz, preferencialmente entre 15 e 30 °C.

ATENÇÃO: em mulheres grávidas, o uso de primaquina leva a mais alta taxa de mortalidade e morbidade que em outros adultos, por isto é contra-indicado.

ISETIONATO DE PENTAMIDINA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: itens 5.4 e 5.6.2.5

Apresentações

- Solução injetável 300 mg.
- Pó para solução injetável 300 mg.

Indicações ^{1, 5}

- Tratamento de pneumocistose.
- Tratamento de leishmaníase.

Contra-indicações ^{1, 5}

- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
- Insuficiência renal grave.

Precauções ^{1, 2, 4-6}

- Monitorar a pressão sangüínea durante a administração e o período de tratamento.
- Se houver mielossupressão ou deterioração de funções renal ou pancreática, interromper o tratamento.
- Monitorar transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, glicemia (diariamente), contagem de células sangüíneas, creatinina sérica (diariamente), concentrações séricas de cálcio e eletrocardiograma.
- Cautela em pacientes com pancreatite, insuficiências hepática e renal (ver apêndice D), hiperglicemia, hipoglicemia, hipocalcemia, leucopenia, trombocitopenia e anemia.
- Lactação.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}

Adultos e crianças

Tratamento e profilaxia de pneumocistose

- Dar 4 mg/kg, por via intravenosa (infusão lenta), uma vez ao dia, por 14 a 21 dias.
- Profilaxia: 4 mg/kg, por via intravenosa (infusão lenta), uma vez a cada 4 semanas.

Tratamento de leishmaníase visceral

- De 2 a 4 mg/kg, por via intravenosa, 3 vezes por semana, por 5 a 25 semanas ou mais, até que duas culturas colhidas com intervalos de 14 dias dêem resultados negativos.

Tratamento de leishmaníase cutânea

- De 3 a 4 mg/kg, por via intravenosa, 1 ou 2 vezes por semana, até que a lesão não esteja mais visível.

Tratamento de leishmaníase cutânea difusa

- De 3 a 4 mg/kg, por via intravenosa, 1 vez por semana, mantida por pelo menos 4 meses após não serem mais detectados parasitas na lesão de pele. São freqüentes as recidivas durante os primeiros meses até que a imunidade desteja estabelecida.

Tratamento de leishmaníase mucocutânea

- Dar 4 mg/kg, por via intravenosa, 3 vezes por semana, por 5 a 25 semanas ou mais, até que duas culturas colhidas com intervalos de 14 dias dêem resultados negativos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Início de efeito: 1 a 7 dias.
- Pico de concentração plasmática: 60 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 6,5 horas.
- Excreção: renal (lenta; concentrações reduzidas na urina por mais de 8 semanas após o término da terapia).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6}

- Redução na micção, disfunções renal aguda.
- Faringite.
- Febre.
- Hipotensão aguda.
- Hiperglicemia ou hipoglicemia, sinais clínicos de diabetes até meses após o término da terapia.
- Diarréia, perda de apetite, náusea e vômito.
- Dor ou rubor no local da injeção, necrose tecidual.
- Trombocitopenia, leucopenia.
- Pancreatite aguda.
- Disfunção hepática.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5, 6}

- Aumento de efeito/toxicidade de pentamidina: anfotericina B, amiodarona, amitriptilina, cloroquina, clorpromazina, cisaprida, claritromicina, desipramina, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, haloperidol, imipramina, mefloquina, nortriptilina, procainamida, prometazina, quinidina, risperidona, didanosina.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para manter-se deitado durante a administração do medicamento, em função do potencial de ocorrência de hipotensão severa.
- Alertar para a possibilidade de ocorrer gosto metálico desagradável com a administração do fármaco, que não requer atenção especial.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- É preciso proteger com luvas e máscara o pessoal técnico que maneja as soluções e administra o medicamento.
- O pó para preparação intravenosa deve ser armazenado entre 15 a 30 °C e protegido contra a luz.
- Para a diluição, adicionar de 3 a 5 mL de água estéril para injeção a cada 300 mg do pó liofilizado ou diluir em dextrose a 5%.
- A solução reconstituída em dextrose a 5% é estável em temperatura ambiente por até 24 h. Essas soluções não devem ser refrigeradas em decorrência do risco de cristalização.
- A solução diluída deve ser administrada durante 60 minutos.
- É observada precipitação imediata quando a solução de isetonato de pentamidina 3 mg/mL em glicose a 5% é misturada com injeções de cefalosporinas.

SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA

(ver página 204)

5.4 Antivirais

Antivirais inibem eventos específicos associados à adesão celular e replicação viral, sendo, pois, agentes específicos usados em infecções causadas por vírus. Além deles, as respostas imunológicas intactas do hospedeiro são essenciais para recuperação de infecções virais. Imunossupressão por transplante, quimioterapia antineoplásica ou infecção por HIV associam-se a alta taxa de recidiva ou cronicidade de processos infecciosos virais. Então, outros fatores, além da inibição da replicação viral por fármacos, estão envolvidos na resolução da doença. Com frequência, antivirais são mais eficazes na prevenção do que no tratamento propriamente dito. Retardar seu uso concorre para maior resistência viral. Utilizam-se agentes antivirais em tratamento e profilaxia de processos infecciosos suscetíveis. As respostas variam em pacientes com mecanismos imunológicos normais ou comprometidos. A seleção de antivirais deve priorizar eficácia (microbiológica e clínica), baixa toxicidade e comodidade de esquema de administração (absorção oral e maior intervalo entre administrações)²²⁴.

5.4.1 Inibidores da polimerase viral

O grupo dos alfa-vírus inclui vírus herpes simples 1 e 2 (VHS-1 e VHS-2) e varicela-zoster (VHH-3) que causam, respectivamente, infecções herpéticas orofaríngea, genital e varicela e herpes zoster. O grupo dos beta-vírus inclui citomegalovírus (VHH-5), dentre outros. Contra eles, têm-se empregado aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, fanciclovir e foscarnete. Valaciclovir e fanciclovir são análogos de aciclovir para os quais se apregoa eventual vantagem de esque-

ma de administração²²⁵. Nos poucos estudos comparativos, não se evidenciou vantagem dos novos fármacos.

Aciclovir é o medicamento de escolha em tratamento inicial e profilaxia de infecções herpéticas causadas pelo VHS de tipos I e II, devido a maior seletividade de ação, baixa toxicidade e boa eficácia. Tais infecções abrangem formas mucosa (oral, ocular e genital), cutânea e encefalites. A terapia sistêmica pode ser feita por vias oral ou parenteral, na dependência de gravidade da doença e competência imunológica do paciente. Em herpes genital, a terapia sistêmica suplanta a administração tópica. O mesmo ocorre com herpes mucocutâneo, quando há comprometimento grave (por exemplo, gengivostomatite herpética) ou em pacientes imunocomprometidos. Já em herpes simples labial de pacientes imunocompetentes, o tratamento tópico parece não ser necessário, pois a infecção costuma ser leve e autolimitada. Mesmo quando é recorrente, aciclovir tópico mostra eficácia discreta e discutível utilidade clínica. Em pacientes imunocomprometidos, o benefício de aciclovir em tratamento e profilaxia de infecções por VHS-1 está bem estabelecido. Usa-se a aciclovir intravenoso em encefalite e pneumonite herpéticas. Aciclovir e valaciclovir apresentaram resultados equivalentes em ensaios clínicos que avaliaram duração das lesões herpéticas genitais em indivíduos imunocompetentes²²⁶ e imunossuprimidos²²⁷. Aciclovir tópico está indicado em ceratite herpética superficial, mostrando maior eficácia (cura em sete dias) e melhor tolerabilidade do que idoxuridina²²⁸. Manifestações oculares acompanhadas de sintomas neurológicos devem ser tratadas com aciclovir oral, dado o risco de ocorrência de encefalite herpética. Aciclovir e valaciclovir não têm benefício estabelecido no manejo da paralisia de Bell, segundo as conclusões de uma revisão sistemática²²⁹. Também não é eficaz na prevenção da neuralgia pós-herpética. Aciclovir atua em infecções causadas pelo vírus varicela-zoster, devendo ser iniciado até 72 horas do aparecimento do *rash* cutâneo. Sua eficácia em varicela que acomete crianças saudáveis foi avaliada por revisão Cochrane²³⁰, mostrando reduzir o número de dias com febre e o número máximo de lesões, mas não afetando duração da doença, número de dias para haver alívio do prurido e número de dias sem novas lesões. Não houve diferenças entre aciclovir e placebo com respeito a complicações da varicela ou efeitos adversos associados. Assim, em crianças imunocompetentes prescinde-se do tratamento com aciclovir, que fica reservado, em uso intravenoso, para pacientes imunodeprimidos¹⁰⁴. Aciclovir tem eficácia sobre manifestações agudas e recorrentes de herpes zoster em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos.

Ganciclovir é medicamento restrito para tratamento e profilaxia de infecções causadas por citomegalovírus (retinite, pneumonia, colite e envolvimento de múltiplos órgãos) em pacientes imunocomprometidos, especialmente portadores de HIV e receptores de transplante de medula óssea e de órgãos sólidos. O espectro de ganciclovir ainda abrange outros herpes vírus (VHS-I e II), EBV e VHH-6, sendo usado em infecções por eles causadas, particularmente em pacientes com aids e em receptores de transplantes. Infecções graves por citomegalovírus devem ser manejadas com ganciclovir. Nelas, aciclovir é ineficaz. Não há indicações para uso de ganciclovir em pacientes imunocompetentes com infecções virais, devido à sua toxicidade. Revisão sistemática Cochrane²³¹ mostrou que a profilaxia reduz morbidade e mortalidade associadas à doença por citomegalovírus em receptores de transplantes de órgãos sólidos. Em comparação direta feita em sete ensaios clínicos, ganciclovir foi mais eficaz que aciclovir neste contexto. Ganciclovir por via intravenosa foi mais eficaz do que por via oral. Outra revisão Cochrane²³² comparou tratamento de doença instalada (cuidado usual), profilaxia e tratamento pré-emptivo *versus* placebo em receptores de transplantes de órgãos sólidos. Comparado com placebo ou cuidado usual, o tratamento pré-emptivo reduziu significativamente o risco de citomegalovirose, mas não a rejeição aguda ou a mortalidade de todas as causas.

A terapia pré-emptiva *versus* profilaxia não mostrou diferença significativa em risco da doença e mortalidade de todas as causas.

ACICLOVIR E ACICLOVIR SÓDICO

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.5.1

Apresentações

- Comprimido 200 mg.
- Solução injetável 250 mg.

Indicações¹

- Herpes simples.
- Herpes zoster.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade ao aciclovir.

Precauções^{1, 5}

- É ativo contra as infecções herpéticas, mas não erradica o vírus.
- Só é eficaz quando administrado no início da infecção.
- Previne a recorrência em paciente imunocomprometido.
- Aciclovir intravenoso deve ser reservado para tratamento de encefalite, pneumonite e infecções graves e disseminadas, especialmente em neonatos.
- Aumentar ingestão hídrica durante o tratamento para evitar precipitação do aciclovir nos túbulos renais.
- Evitar uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos.
- Cautela em idosos e pacientes com insuficiência renal (ver apêndice D) e disfunção neurológica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{1, 5, 233}

Adultos e crianças com mais de 2 anos

Tratamento de infecção mucocutânea por vírus do herpes simples

- Dar 200 mg, por via oral, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento.

Tratamento de infecção genital por vírus do herpes simples

- Dar 200 mg, por via oral, 5 vezes ao dia, durante 10 dias (episódio inicial) ou 5 dias (recidiva).

Tratamento de infecção genital por vírus do herpes simples em pacientes imunodeprimidos

- Dar 400 mg, por via oral, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento.

Tratamento supressivo de infecção genital por vírus do herpes simples

- Dar 200 mg, por via oral, 3 vezes ao dia, durante 180 dias.

Profilaxia de infecção genital por vírus do herpes simples

- De 200 a 400 mg, por via oral, 4 vezes ao dia, durante 360 dias.

Profilaxia pós-contato com varicela

- Dar 800 mg, por via oral, 3 vezes ao dia, durante 5 a 7 dias.

Crianças com menos de 2 anos

Tratamento de infecção mucocutânea por vírus do herpes simples

- Dar 100 mg, por via oral, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento.

Tratamento de encefalite e infecção neonatal por vírus do herpes simples

- Dar 10 mg/kg, por via intravenosa, 3 vezes ao dia, por 14 a 21 dias (encefalite) e 10 dias (neonato).

Profilaxia pós-contato com varicela

- De 10 a 20 mg/dose, por via oral, 4 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias.

Tratamento de varicela em neonatos

- De 10 a 20 mg/kg, por via intravenosa, 3 vezes ao dia, por 7 dias.

Observação

- Quando administrado por via intravenosa, deve-se evitar infusão inferior a uma hora, para prevenir dano renal.

Ajuste de dose em insuficiência renal e diálise ²³³

- DCE maior que 50 mL/minuto: 100% da dose usual a cada 8 horas.
- DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 100% da dose usual a cada 12 horas.
- DCE menor que 10 mL/minuto: 50% da dose usual a cada 24 horas.
- Reposição pós-hemodiálise: 5 mg/kg.
- Reposição em diálise peritoneal; 2,5 mg/kg/dia.
- Reposição em hemodiálise arteriovenosa: 3,5 mg/kg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 233}

- Início de efeito: 1,5 a 2,5 horas (oral).
- Meia-vida: 2 a 22 horas (dependente da função renal).
- Excreção: renal (62% a 91%).

Efeitos adversos ^{5, 233}**Uso oral**

- Náusea e vômito (7%), diarreia (8-9%), epigastralgia.
- Erupção cutânea (4-5%).
- Cefaléia (13%).

Uso intravenoso

- Tromboflebite (14%), necrose ao extravasamento.
- Agitação, confusão mental, letargia, tremor, alucinação (1%).
- Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucocitose e neutrofilia (menor que 1%).

Altas doses

- Elevação transitória da creatinina sérica (4-5%).

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de aciclovir: probenecida, metotrexato.
- Redução de efeito de aciclovir: fenitoína.
- Aciclovir reduz o efeito de ácido valpróico.
- Aciclovir aumenta letargia e fadiga associados a zidovudina.

Orientação aos pacientes ⁵

- Orientar para aumentar ingestão hídrica durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura de 15 a 25 °C.
- Após reconstituição com água estéril para injeção, a diluição em glicose a 5% ou solução fisiológica 0,9% é estável por 24 horas.
- Incompatibilidades: água bacteriostática para injeção, aztreonam, dobutamina, foscarnete, idarrubicina, levofloxacino, meropeném, ondansetrona, piperacilina sódica/tazobactam, sargramostim, vinorelbina.

GANCICLOVIR SÓDICO

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.5.1**Apresentação**

- Pó para solução injetável 546 mg (equivalente a 500 mg ganciclovir base).

Indicação ⁵

- Infecção por citomegalovírus.

Contra-indicações ^{5, 6, 233}

- Hipersensibilidade ao ganciclovir.
- Neutropenia e trombocitopenia graves.

Precauções ^{5, 6}

- Ganciclovir não cura a infecção por citomegalovírus, requerendo manutenção e acompanhamento clínico indefinidamente.
- Citopenias pré-existentes ou história de reações citopênicas exigem, muitas vezes, substituição do antiviral.
- Cautela em pacientes em idade reprodutiva e crianças, pois a segurança ainda não está determinada.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos necessitam menores doses.
- Monitoramento por hemograma é obrigatório durante a terapia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 162, 233}**Adultos***Infecções por citomegalovírus**Terapia de indução*

- 5 mg/kg, por via intravenosa, com tempo de infusão superior a 1 hora, a cada 12 horas, durante 14-21 dias.

Terapia de manutenção

- 5 mg/kg, por via intravenosa, com tempo de infusão superior a 1 hora, a cada 24 horas, durante 7 dias na semana.

Profilaxia secundária em portador de HIV

- 2,5-5 mg/kg, por via intravenosa, com tempo de infusão superior a 1 hora, a cada 24 horas, 7 dias na semana.

Em transplante

- 5 mg/kg, por via intravenosa, com tempo de infusão superior a 1 hora, a cada 12 horas, durante 7-14 dias.
- a seguir, 5mg/kg, 1 vez ao dia, 7 dias por semana.

Observação

- A duração da profilaxia depende de grau e duração da imunossupressão.

Reajuste em insuficiência renal

Depuração de creatinina endógena (mL/minuto)	Esquema
Indução (intravenoso)	
Mais de 50	2,5 mg/kg, cada 12 horas
50-25	2,5 mg/kg, cada 24 horas
25-10	1,25 mg/kg, cada 24 horas.
Menos de 10	1,25 mg/kg, 3 vezes/semana após cada hemodiálise
Manutenção (intravenoso)	
Mais de 50	2,5 mg/kg, cada 24 horas
50-25	1,25 mg/kg, cada 24 horas
25-10	0,625 mg/kg, cada 24 horas.
Menos de 10	0,625 mg/kg, 3 vezes/ semana após cada hemodiálise

Hemodiálise: administrar dose após diálise.

Diálise peritoneal: dose referente à depuração de creatinina menor que 10 mL/minuto.

Hemofiltração arteriovenosa e venovenosa contínua: 2,5 mg/kg, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 162}

- Meia-vida: 2,5 a 5 horas, 5 a 28 horas (em insuficiência renal).
- Excreção: renal (81% a 100%, como fármaco inalterado).

Efeitos adversos ^{5, 6, 232}

- Granulocitopenia, anemia (47%), neutropenia (48-54%), leucopenia (41%), trombocitopenia (20%), pancitopenia (1%).
- Febre (35- 38%).
- Sepses (3-4%).
- Neuropatia (8-21%), parestesias (6-10%), cefaléia e astenia (4-6%), mania, psicose, tremor, amnésia, agitação, tontura, depressão, euforia, insônia, sonolência, pesadelos (5%).
- Dispepsia, xerostomia (5%), náusea e vômito (2%), pancreatite, constipação, melena, disfagia, ulceração na boca e distúrbios da língua (1%).
- Herpes simples (1%), celulite (1%).
- Prurido (5-10%), sudorese (11-14%), alopecia, acne, urticária, ressecamento da pele, edema, hemorragia.
- Dor e flebite no sítio da injeção (1%).
- Hepatotxicidade (1%).
- Mialgia, miastenia e hipertonia (1%).
- Dispnéia e tosse (1%), pneumonia (6-8%).
- Nefrototoxicidade (1%).
- Arritmias, hipertensão, hipotensão.

Interações medicamentosas ^{5, 162}

- Aumento de efeito de ganciclovir: imipeném + cilastatina (neurotoxicidade), zidovudina (hematotoxicidade), imunossuppressores (citotoxicidade), anfotericina B e ciclosporina (nefrototoxicidade), probenecida, pentamidina, flucitosina.
- Ganciclovir aumenta o efeito de didanosina.

Orientações aos pacientes ^{5, 162}

- Alertar para notificar se houver suspeita de gravidez.
- Orientar para a realização regular de exames oftalmológicos.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Evitar contato da solução com pele e mucosas por causar irritação.
- A reconstituição deve ser feita em água estéril para injeção na concentração de 50 mg/mL, tendo estabilidade de 12 horas em temperatura ambiente. A solução não deve ser refrigerada.
- A solução reconstituída pode ser diluída em cloreto de sódio 0,9%, Ringer lactato e glicose 5%, tendo estabilidade por 24 horas e podendo ser refrigerada.
- A solução de infusão não pode exceder a concentração de 10 mg/mL.
- Ganciclovir pó liofilizado deve ser armazenado em temperatura abaixo de 40 °C.
- Incompatibilidades: água bacteriostática para injeção contendo parabens, aztreonam, piperacilina sódica/tazobactam, tartarato de vinorelbina.

ATENÇÃO: efeitos adversos hematológicos podem ser revertidos com interrupção do tratamento ou redução da dose. Parâmetros hematológicos podem retornar ao normal em 3 a 7 dias. Hemodiálise e hidratação podem ser úteis na redução da concentração plasmática do ganciclovir em quadros de intoxicação.

5.4.2 Anti-retrovirais

Com uso de medicamentos anti-retrovirais (ARV) houve acentuada redução em morbidade e mortalidade associadas à doença e à infecção causadas por HIV. Eles não curam a infecção, mas auxiliam na diminuição da carga viral e aumentam a contagem de células CD4 T, de modo a retardar imunodeficiência, reduzir manifestações clínicas da infecção, melhorar qualidade de vida e pro-

longar sobrevida. Porém, resistência viral, toxicidade dos agentes e necessidade de forte adesão a tratamento continuam como permanentes desafios. O advento de novos agentes aumentou a escolha, mas a resistência cruzada limita as opções terapêuticas. Há unanimidade em usar associações de diferentes ARV no tratamento de primeira linha, quando são combinados ao menos dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ou nucleotídeo) (ITRN) com um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos (ITRNN) ou um inibidor de protease (IP)^{199, 234}. Outra alternativa é usar regime com três ITRN, contendo abacavir ou fumarato de tenofovir desoproxila, quando há complicações adicionais com ITRNN. Combinações de zidovudina + lamivudina + abacavir ou zidovudina + lamivudina + fumarato de tenofovir desoproxila são consideradas centrais na terapia de primeira linha. Inibidores da protease (indinavir, lopinavir, saquinavir, atazanavir, nelfinavir) são recomendados para o tratamento de segunda linha, que substitui o de primeira linha em casos de toxicidade ou falha terapêutica²³⁵. Nas diretrizes brasileiras¹⁹⁹, o esquema de primeira linha para tratamento de adultos e adolescentes virgens de tratamento inclui zidovudina/lamivudina associada ao efavirenz ou lopinavir/ritonavir. Em casos de intolerância a zidovudina, abacavir é a segunda opção, e tenofovir, devido ao alto custo e limitada experiência, é considerado a terceira escolha dentre os ITRN. Efavirenz e nevirapina são clinicamente equivalentes, mas o primeiro é preferido por evidenciar menos efeitos adversos graves. Acesso aos medicamentos e monitoramento constante por especialistas são pré-requisitos para o uso de ARV. O desenvolvimento de adequadas combinações em doses fixas tem sido estimulado pela Organização Mundial da Saúde, bem como formulações que não necessitem refrigeração e as de uso pediátrico, intercambiáveis com os produtos isolados²³⁶.

5.4.2.1 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo

No tratamento de primeira linha, pelo menos dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ou nucleotídeo) devem ser usados concomitantemente a um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo ou um inibidor de protease^{199, 234}. Como alternativa, podem-se usar três representantes desse grupo, contendo abacavir ou fumarato de tenofovir desoproxila, quando há complicações adicionais com o inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo. Esses anti-retrovirais são usados em casos de risco ocupacional e em crianças. A escolha dos anti-retrovirais na exposição ocupacional é largamente empírica e inclui uso combinado de zidovudina/lamivudina, lamivudina/estavudina e didanosina/estavudina em situações de menor risco.

Abacavir (ABC) apresenta eficácia similar à de outros ITRN. Porém, pode ocasionar reações de hipersensibilidade potencialmente letais em 4-8% de indivíduos caucasianos. Pequeno estudo²³⁷ mostrou que isso ocorre porque ABC estimula uma resposta imunológica inata em indivíduos geneticamente suscetíveis, iniciando a resposta de hipersensibilidade.

Didanosina (DDI) pode ser dada em monoterapia ou em combinação com outro ITRN em crianças infectadas por HIV em estágio sintomático, propiciando melhora em desenvolvimento neurológico, crescimento, reconstituição imunológica e redução da viremia plasmática. Também é usada em exposição ocupacional, em associação com estavudina, em situações de menor risco.

Lamivudina (3TC) constitui-se em alternativa para outros representantes deste grupo. Para prevenir o risco gerado por exposição ao HIV, o esquema de quimioprofilaxia denominado básico inclui dois análogos de nucleosídeos: zidovudina e lamivudina.

Zidovudina (AZT) é usada em casos de exposição ocupacional. Em revisão Cochrane²³⁸, um estudo de casos e controles mostrou risco 81% menor de infecção nos profissionais de saúde que a receberam após a exposição, comparativamente aos controles²³⁸. Não se encontraram estudos que avaliassem o efeito de dois ou mais anti-retrovirais nesse contexto. Comprova-se também sua eficácia na prevenção da transmissão perinatal do HIV. Em ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, recém-nascidos do grupo tratado apresentaram taxas de infecção de 8,3%, comparativamente a 25,5% entre os não tratados²³⁹. Zidovudina permanece sendo o fármaco de uso mais seguro na gravidez. A eficácia da zidovudina varia de 67% – quando iniciada antes do terceiro trimestre de gravidez, em intervenção tripla – até 50%, quando usada a partir da 36ª semana, em crianças não alimentadas com leite materno. Em crianças amamentadas com leite materno, a eficácia do anti-retroviral reduziu-se para 30%. Intervenções visando redução da transmissão perinatal do HIV foram analisadas em revisão sistemática Cochrane²⁴⁰, incluindo quatro ensaios clínicos (n = 1585) que compararam AZT com placebo. O anti-retroviral superou o placebo, não havendo evidência de que terapia prolongada fosse mais eficaz que a de curto prazo. Essa se associa a menos efeitos adversos. Outra revisão Cochrane²⁴¹ mostrou que a combinação de AZT e 3TC, dada a mães nos períodos antenatal, intra-parto e pós-parto e a recém-nascidos por uma semana, era muito eficaz. Esse fármaco, associado a outros anti-retrovirais, tem sido preconizado a partir do terceiro trimestre da gravidez²⁴².

Zidovudina + lamivudina exemplifica uma combinação em dose fixa, sinérgica entre si e que retarda a resistência viral. Deve ser usada com um ITRNN ou um IP. Combinação em dose fixa potencialmente aumenta adesão a tratamento e conveniência ao paciente, já que diminui o número de comprimidos diários e pode ser dada uma vez ao dia, sem restrição alimentar. Dois estudos^{236, 243} que mediram a adesão dos pacientes à esta combinação em comparação a seus componentes isoladamente sugerem melhor adesão com a associação, mesmo quando usada em esquema de três anti-retrovirais. Também teoricamente simplifica o tratamento e facilita estocagem e distribuição²³⁶. No entanto, as evidências mostram que associações em doses fixas só determinam pequenas alterações na adesão. Custo mais alto constitui desvantagem. A combinação associa-se a acidose láctica e esteatose hepática²⁴⁴.

SULFATO DE ABACAVIR

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.5.2.1

Apresentação

- Comprimido 300 mg.
- Solução oral 20 mg/mL.

Indicação ^{1, 199}

- Tratamento de infecção por HIV, em combinação com outros anti-retrovirais.

Contra-indicações ^{3, 5}

- Reação de hipersensibilidade ao abacavir.
- Doenças hepáticas moderadas a graves.

Precauções ^{1, 5}

- Em caso de reações de hipersensibilidade, suspender o tratamento e nunca fazer re-exposição pelo aparecimento de severa hipotensão com risco de morte.
- Cautela em pacientes com acidose láctica e disfunção hepática leve.

Antiinfectantes

- Mulheres, obesas e em tratamentos prolongados são mais propensas a desenvolver hepatopatia.
- Utilizar abacavir em combinação com outros agentes anti-retrovirais.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 3, 5, 199}

Adultos

Tratamento de infecção por HIV

- Dar 300 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, ou 600 mg, por via oral, 1 vez ao dia, em combinação com outros anti-retrovirais.

Crianças de 3 meses a 16 anos

Tratamento de infecção por HIV

- Dar 8 mg/kg, por via oral, 2 vezes ao dia (até máximo de 600 mg/dia), em combinação com outros anti-retrovirais.

Reajuste em insuficiência hepática leve

- Adultos: 200 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, em combinação com outros anti-retrovirais.
- Crianças: não existe recomendação específica de dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Início de efeito: 4 semanas.
- Pico de efeito: 0,7 a 1,7 hora.
- Meia-vida: 1,5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (aproximadamente 82%) e fecal (16%).

Efeitos adversos ^{5, 6}

- Náusea (7-19%), vômito (2-10%), diarreia (7%), dor abdominal (6%), gastrite (6%-19%).
- Hepatotoxicidade (6%-8%).
- Reação de hipersensibilidade (2,3%-9%) que podem ser fatais, síndrome de Stevens-Johnson (menos de 1%), rash cutâneo (5-6%).
- Insônia e outros distúrbios do sono (10%), depressão, ansiedade (5%).
- Cefaléia (7%-13%).
- Fadiga (7-12%).
- Febre (6%).
- Acidose láctica.
- Bronquite (4%), infecção respiratória viral (5%).

Interações medicamentosas ^{4, 5, 199}

- Aumento de efeito de abacavir: etanol, ribavirina, análogos de nucleosídeos.
- Redução de efeito de abacavir: tipranavir.
- Abacavir aumenta efeito de: amprenavir.
- Abacavir reduz efeito de: metadona.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar que este medicamento pode ser ingerido com ou sem alimentos.
- Alertar para evitar o uso de bebida alcoólica durante o tratamento.
- Orientar para empregar método contraceptivo, mas não utilizar anticoncepcionais hormonais.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Manter à temperatura de 20 a 25 °C.
- A solução oral pode ser refrigerada, mas não congelada.

DIDANOSINA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.5.2.1

Apresentações

- Comprimidos 25 mg, 100 mg e 400 mg.
- Pó para solução oral 2 g.

Indicação²

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros anti-retrovirais.

Contra-indicação^{1,2}

- Hipersensibilidade a didanosina ou outro componente da fórmula.

Precauções^{1,2,5,6}

- Cautela em idosos e pacientes com neuropatia, pancreatite, hiperuricemia, hepatite, insuficiências hepática ou renal (ver apêndice D).
- A terapia deve ser suspensa se houver suspeita de pancreatite.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2,5,7}

Adultos e adolescentes

- Com menos de 60 kg: 250 mg/dia, por via oral, em uma ou duas doses.
- Acima de 60 kg: 400 mg/dia, por via oral, em uma ou duas doses.

Reajuste em insuficiência renal

- Em adultos com mais de 60 kg:
 - DCE entre 30 e 50 mL/minuto: 200 mg, uma vez ao dia.
 - DCE entre 11 e 29 mL/minuto: 150 mg, uma vez ao dia.
 - DCE menor que 10 mL/minuto: 100 mg, uma vez ao dia.
- Em adultos com menos de 60 kg:
 - DCE entre 30 e 50 mL/minuto: 150 mg, uma vez ao dia.
 - DCE entre 11 e 29 mL/minuto: 100 mg, uma vez ao dia.
 - DCE menor que 10 mL/minuto: 75 mg, uma vez ao dia.

Crianças acima de oito meses

- Dar 120 mg/m², por via oral, a cada 12 horas (180 mg/dia em combinação com zidovudina).

Neonatos (2 semanas a 8 meses)

- Dar 100 mg/m², por via oral, a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5,6}

- O fármaco é rapidamente hidrolisado no meio ácido do estômago.
- Pico de concentração plasmática: 1 hora.
- Meia-vida de eliminação: 0,8 hora (crianças) e 1,5 horas (adultos).
- Metabolismo: não avaliado em humanos.
- Excreção: urinária (55% em forma não modificada).

Efeitos adversos^{1,2,5,6}

- Aumento da amilase (15-17%), dor abdominal (7-13%), diarreia (19-28%), xerostomia.
- Neuropatia periférica (17-20%), mialgia, rabdomiólise, artralgia.
- Pancreatite, aumento de transaminases, fosfatase alcalina e ácido úrico.
- *Rash* cutâneo, prurido, alopecia.
- Alterações no nervo óptico, secura ocular.

Interações medicamentosas^{1,5}

- Aumento de efeito/toxicidade de didanosina: alopurinol, estavudina, ganciclovir, hidróxidos de alumínio e magnésio.
- Redução de efeito de didanosina: amprenavir, ciprofloxacino.
- Antiácidos presentes na formulação do medicamento podem afetar a absorção de outros fármacos.

Orientações aos pacientes ^{5, 6}

- Orientar para ingerir pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas após as refeições.
- Reforçar para evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Os comprimidos devem ser armazenados à temperatura de 25 °C.
- O pó para solução oral deve ser misturado a água estéril até a concentração inicial de 20 mg/mL. Então pode ser diluído até a concentração de 10 mg/mL. Diluentes ácidos são preferíveis (suco de maçã, por exemplo).
- Agitar antes de usar.

LAMIVUDINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.5.2.1

Sinonímia

- 3TC (não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas).

Apresentações

- Comprimido 150 mg.
- Solução oral 10 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 5}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros fármacos anti-retrovirais.
- Prevenção de transmissão materno-fetal do HIV.
- Tratamento de infecção crônica por hepatite B.

Contra-indicação ^{2, 5}

- Hipersensibilidade à lamivudina.

Precauções ^{1, 2, 5}

- Cautela em pacientes obesos, com doença hepática ou fatores de risco para doença hepática, hepatites B ou C.
- Em pacientes co-infetados com HIV/HCV, recebendo terapia anti-retroviral em combinação com interferona 1 alfacona e ribavirina, há aumento no risco de hepatotoxicidade.
- Recorrência pode ser vista após suspensão de lamivudina em pacientes com hepatite B crônica.
- Cautela em crianças com história de pancreatite ou fatores de risco para desenvolvimento da doença.
- Cautela em insuficiência hepática e renal (ver apêndice D).
- Gestantes são mais suscetíveis a acidose láctica e dano hepático, pelo que se deve monitorar com frequência, eletrólitos e enzimas hepáticas no terceiro trimestre da gravidez.
- Categoria de risco na gravidez: C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 199, 245}

Adultos e adolescentes

Tratamento de infecção por HIV

- Com mais de 50 kg: 150 mg, por via oral, a cada 12 horas ou 300 mg, uma vez ao dia.
- Com menos de 50 kg: 2 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas.

Prevenção de transmissão materno-fetal de HIV

- Mãe: 150 mg (associados a 600 mg de zidovudina), por via oral, no início do trabalho de parto, seguidos de 150 mg a cada 12 horas (associados a 300 mg de zidovudina, a cada 3 horas) até o parto.

Tratamento de hepatite B crônica

- Dar 100 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas.

Crianças de 3 meses a 12 anos*Tratamento de infecção por HIV*

- Dar 4 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas (dose máxima: 300 mg/dia).

Prevenção de transmissão materno-fetal de HIV

- Neonato: 2 mg/kg (associados a 4 mg/kg de zidovudina), por via oral, a cada 12 horas, por 7 dias.

Tratamento de hepatite B crônica

- Dar 3 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia (dose máxima: 100 mg/dia).

Em insuficiência renal

- Reajuste de dose recomendado para pacientes acima de 16 anos de idade:

Depuração de creatinina endógena (mL/minuto)	Dose em infecção por HIV	Dose em Hepatite B
49-30	150 mg/dia	100 mg na primeira dose, seguidos de 50 mg/dia
29-15	150 mg na primeira dose, seguidos de 100 mg/dia	100 mg na primeira dose, seguidos de 25 mg/dia
14-5	150 mg na primeira dose, seguidos de 50 mg/dia	35 mg na primeira dose, seguidos de 15 mg/dia
Menos de 5	50 mg na primeira dose, seguidos de 25 mg/dia	35 mg na primeira dose, seguidos de 10 mg/dia

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Pico de concentração: 1 a 1,5 horas.
- Início da resposta: 4 a 8 semanas.
- Meia-vida: 5 a 7 horas, 2 horas (crianças), 2,3 horas (gestantes), 14 horas (neonatos).
- Metabolismo: hepático (5,6%).
- Excreção: urina (70%, em forma inalterada).
- É removida por diálise, porém, não é necessária dose adicional de lamivudina.

Efeitos adversos^{1, 2, 5}

- *Rash* cutâneo, prurido (10%).
- Cefaléia (35%), fadiga (27%), depressão (9%), insônia (11%), tontura (10%) neuropatia (12%).
- Dispesia (5%), dor abdominal (9%), anorexia (10%), náusea e vômitos (13%), diarreia (18%), pancreatite em adultos (0,3%) e crianças (14-18%).
- Lipodistrofia, hiperglicemia, hepatotoxicidade, acidose láctica (com grave hepatomegalia e esteatose).
- Neutropenia, anemia, trombocitopenia.
- Artralgia (5%), mialgia (8%), dor musculoesquelética (12%).
- Alopecia, rabdomiólise.
- Ototoxicidade.
- Calafrio, febre.

Interações medicamentosas^{1, 2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de lamivudina: interferona 1 alfacon, ribavirina, sulfametoxazol + trimetoprima.
- Diminuição de efeito de lamivudina: zalcitabina.

Orientação aos pacientes^{4, 5}

- Orientar para a possibilidade de o medicamento ser ingerido com ou sem alimento.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Lamivudina comprimido e solução oral devem ser mantidos em suas embalagens originais, bem fechadas, ao abrigo de ar, luz e umidade e à temperatura de 20 a 25 °C.

ZIDOVUDINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.5.2.1

Sinonímia

- AZT ou ZDV (não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas).

Apresentações

- Cápsula de 100 mg.
- Solução oral 10 mg/mL.
- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicações ¹

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros fármacos anti-retrovirais.
- Prevenção de transmissão materno-fetal de HIV.

Contra-indicação ^{2, 5, 199}

- Hipersensibilidade à zidovudina.

Precauções ^{1, 2, 5, 245}

- Monitorar a contagem de células sangüíneas na quarta semana de tratamento e a cada 3 meses em pacientes com comprometimento hematológico (anemia, neutropenia).
- A deficiência de vitamina B₁₂ pode aumentar o risco de neutropenia.
- O uso de zidovudina deve ser feito com cuidado em pacientes com níveis de hemoglobina menor que 9,5 g/dL e contagem de granulócitos menor que 2.000 células/mm³.
- Uso prolongado de zidovudina pode levar a miopatia sintomática.
- Em pacientes co-infetados com HIV/HCV, recebendo terapia anti-retroviral em combinação com interferona 1 alfacona e ribavirina, há aumento no risco de hepatopatia grave, eventualmente fatal.
- Reduzir dose em insuficiência renal (ver apêndice D).
- Disfunção hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez: C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{5, 199, 245}

Observações

- Tempo de infusão: 1 hora para adultos e 30 minutos em neonatos.
- Não deve ser administrada em *bolus* e por via intramuscular.

Adultos e adolescentes

Tratamento de infecção por HIV

- Dar 300 mg, a cada 12 horas.

Prevenção de transmissão materno-fetal de HIV

- Mãe: zidovudina 300 mg a cada 12 horas e iniciar infusão intravenosa contínua, à velocidade de 1 mg/kg/hora desde o início do trabalho de parto na primeira hora e 2mg/kg/hora até o clameamento do cordão umbilical.

Crianças

Tratamento de infecção por HIV

- De 90 a 180 mg/m², a cada 8 horas ou 135 a 270 mg/m², a cada 12 horas (máximo de 600 mg/dia).
- Com menos de 90 dias: 2 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas.

*Prevenção de transmissão materno-fetal de HIV***Neonatos a termo**

- Dar 2 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas ou 1,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 horas.
- Início nas primeiras 6 a 12 horas de vida e manutenção durante as seis primeiras semanas de vida (42 dias).

Prematuros nascidos com menos de 34 semanas de gravidez

- Dar 1,5 mg/kg, por vias oral ou intravenosa, a cada 12 horas.
- Início nas primeiras duas semanas; após, 2 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas, por mais 4 semanas.

Em insuficiência hepática

- 200 mg, 2 vezes ao dia.

Em insuficiência renal

- DCE entre 30 e 59 mL/minuto: dose de 300 mg, 2 vezes ao dia.
- DCE entre 10 e 29 mL/minuto: dose de 300 mg, 1 vez ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Pico de concentração: 0,5 a 1,5 horas (oral).
- Meia-vida: 0,5 a 3 horas.
- Metabolismo: hepático; efeito de primeira passagem.
- Excreção: renal, em forma inalterada (14%) e como metabólito (74%).

Efeitos adversos^{1, 2, 5}

- Cefaléia (42%), febre (16%).
- Rash cutâneo (17%).
- Náusea (46-61%), anorexia (11%), vômitos (6-25%), diarreia (17%), dor abdominal (20%).
- Leucopenia, anemia (23% em crianças), trombocitopenia.
- Miopatia, fraqueza muscular (19%).
- Tosse tem sido relatada em 18% dos pacientes recebendo lamivudina mais zidovudina.

Interações medicamentosas^{1, 2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de zidovudina, paracetamol, ganciclovir, dapsona, probenecida, betainterferona, metadona, interferona 1 alfacona, sulfametoxazol/trimetoprima.
- Redução de efeito de zidovudina: ácido valpróico, ribavirina, rifabutina, rifampina, rifapentina e tipranavir.
- Zidovudina pode diminuir eficácia de: pirazinamida, nelfinavir.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar para notificar se precisar utilizar outros medicamentos.

Aspectos farmacêuticos^{2, 5}

- Manter protegido de luz e umidade e à temperatura de 15 a 25 °C.
- A solução injetável pode ser diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5%, para concentração de 2 mg/mL ou 4 mg/mL.
- Após diluição, a solução injetável é química e fisicamente estável à temperatura ambiente por 24 horas e por 48 horas, quando refrigerada.
- Incompatibilidade: meropeném.

ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.5.2.1**Sinonímia**

- AZT + 3TC (não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas).

Apresentação

- Comprimido de 300 + 150 mg.

Indicação^{1, 2, 5}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros fármacos anti-retrovirais.

Contra-indicação^{2, 5, 199}

- Hipersensibilidade à zidovudina/lamivudina.

Precauções^{1, 2, 5}

- Insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez: C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{5, 199, 245}

Adultos e adolescentes

Tratamento de infecção por HIV

- 1 comprimido (AZT 300 mg + 3TC 150 mg), por via oral, a cada 12 horas.

Crianças

- A associação em dose fixa não é recomendada para crianças menores de 12 anos, pela impossibilidade de ajuste de dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes

- Ver monografias dos fármacos isolados.

Efeitos adversos^{1, 5}

- Lipodistrofia, hiperglicemia, hepatotoxicidade, acidose láctica (com grave hepatomegalia e esteatose).
- Neutropenia (7,2%), anemia (2,9%), trombocitopenia.
- Anafilaxia, rash cutâneo (9%), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.
- Miopatia e rabdomiólise.
- Dor abdominal (9%), diarreia (18%), perda de apetite (10%), náusea (33%), vômitos (13%).
- Tontura (10%), cefaléia (35%), insônia (11%), neuropatia (12%), fadiga (27%).
- Calafrio, febre (10%).
- Pancreatite (0,3% em adultos; 14 a 18% em crianças).
- Tosse (18%).

Interações medicamentosas

- Ver monografias dos fármacos isolados.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar para notificar se a utilização de outros medicamentos for necessária.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- Proteger de luz e umidade.
- Armazenar à temperatura de 2 a 30 °C.

ATENÇÃO: a associação em dose fixa de zidovudina e lamivudina é recomendada para pacientes com mais de 12 anos de idade, com a finalidade de aumentar a comodidade de uso (menos comprimidos por dia) e, conseqüentemente, a adesão a tratamento.

5.4.2.2 Inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo

Os inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo apresentam como grande desvantagem a emergência de resistência viral por mutação

única. Possivelmente haja resistência cruzada a todos os medicamentos dessa classe.

Efavirenz (EFV) é usado internacionalmente em combinação com dois ITRN no esquema de primeira linha para pacientes virgens de tratamento ou no esquema alternativo para combate à infecção por HIV²³⁵. Nas diretrizes brasileiras (versão preliminar de 2006)¹⁹⁹ o esquema de primeira linha para adultos e adolescentes virgens de tratamento inclui AZT/3TC associados a EFV ou LPV/r ou ATV/r. É especialmente indicado para pacientes com infecção por vírus da hepatite B. EFV em comprimido de 600 mg pode ser administrado uma vez ao dia, o que favorece a adesão. Como desvantagem, não é indicado a adolescentes com menos de 40 kg, crianças com menos de três anos ou 13 kg de peso corporal e gestantes, pela inexistência de estudos que comprovem segurança. Apresenta efeitos adversos psiquiátricos, especialmente depressão, mais evidente em pessoas com quadros depressivos prévios²⁴⁶. Efavirenz deve ser indicado como primeira opção em pacientes com tuberculose e contagem CD4 inferior a 200/mm³, porque é o único ARV que se mostra seguro em uso concomitante com rifampicina²⁴⁷. Os estudos que atestam eficácia são abertos, patrocinados pelo fabricante, com desfechos substitutos. Um ensaio clínico aberto²⁴⁸ avaliou efavirenz com didanosina e lamivudina, dados uma vez, à noite, em pacientes gravemente enfermos. Houve decréscimo progressivo nas cópias RNA-HIV e aumento na contagem de células CD4.

Nevirapina substitui o efavirenz como não-análogo de nucleosídeo no tratamento inicial quando efavirenz não puder ser utilizado. Efavirenz em associação a dois análogos de nucleosídeos pode ser utilizado em pacientes com imunodeficiência grave (contagens de CD4 inferior a 200 células/mm³). Já nevirapina é menos eficaz nestes casos e deve ser evitada. Assim também quando há tuberculose concomitante, pois rifampicina pode reduzir significativamente os níveis séricos de nevirapina por indução do sistema microsomal hepático, com risco de não-resposta a tratamento. Apresenta igualmente menor eficácia na transmissão mãe-feto. Em ensaio clínico, a taxa de transmissão em mães que receberam nevirapina foi de 13,1% comparativamente a 21,5% nas tratadas com zidovudina²⁴⁹. Em revisão Cochrane²⁴¹, dada em dose única a mães durante o parto e a neonatos, imediatamente após o nascimento, mostrou-se muito eficaz. A comparação entre nevirapina + 3TC + d4T e efavirenz + 3TC + d4T mostra similar eficácia, mas maior toxicidade com regime de dose única de nevirapina²⁵⁰.

EFVIRENZ

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.5.2.2

Apresentações

- Cápsula 600 mg.
- Solução oral 30 mg/mL.

Indicação²

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros anti-retrovirais.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 6, 251}

- Insuficiência hepática grave.
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Uso concomitante de alcalóides do ergot.
- Gravidez.

Precauções ^{1, 2, 5-7}

- Cautela em pacientes com hepatites B ou C crônica e insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Monitorar enzimas hepáticas.
- Evitar o uso ou ter muito cuidado durante a terapia em pacientes com insuficiência renal grave.
- Cautela em idosos e pacientes com doenças psiquiátricas, pelo aumento do risco de desenvolvimento de depressão, idéias suicidas e convulsões.
- A administração antes de dormir reduz os efeitos sobre o sistema nervoso central, especialmente nas primeiras 2 a 4 semanas.

Esquemas de administração

(em associação com outros anti-retrovirais) ^{1, 2, 6, 252}

Adultos e crianças acima de 40 kg

Tratamento de infecção por HIV

- Dar 600 mg, por via oral (cápsulas), uma vez ao dia.
- Dar 720 mg, por via oral (solução oral), uma vez ao dia.

Crianças acima de 3 anos

Tratamento de infecção por HIV

- De 10 a 15 kg: 200 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- De 16 a 20 kg: 250 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- De 21 a 25 kg: 300 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- De 26 a 32 kg: 350 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- De 33 a 40 kg: 400 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Observação

- Administrar preferencialmente à noite, durante as primeiras 2 a 4 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Absorção aumentada após ingestão de refeição com alto teor de gordura.
- Pico de concentração plasmática: 5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (14% a 34%) e fecal (16% a 61%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 6}

- *Rash*, síndrome de Stevens-Johnson.
- Dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos.
- Ansiedade, depressão, distúrbios do sono, cefaléia, dificuldade de concentração.
- Pancreatite.
- Hepatite, insuficiência hepática.
- Psicose, mania, tendência suicida, amnésia, ataxia, convulsões, visão embaçada.
- Ginecomastia.
- Fotossensibilidade.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de efavirenz: ritonavir, depressores do sistema nervoso central, alcalóides do ergot.
- Redução de efeito de efavirenz: nevirapina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Efavirenz aumenta a concentração sérica do etinilestradiol.
- Efavirenz diminui a concentração sérica de: indinavir, lopinavir, saquinavir, metadona.

Orientações aos pacientes ^{2, 5}

- Orientar para ingerir o medicamento à noite.
- Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Orientar para evitar alimentos ricos em gordura.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- As cápsulas devem ser armazenadas a 25 °C, sendo permitidos manuseios rápidos entre 15 a 30 °C.

NEVIRAPINA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.5.2.2**Sinonímia**

- NVP (não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas).

Apresentações

- Comprimido 200 mg.
- Suspensão oral 10 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 5}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros fármacos anti-retrovirais.
- Prevenção de transmissão materno-fetal por HIV.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula.
- Insuficiência renal grave.

Precauções ^{1, 2, 5}

- Cautela com doenças hepáticas (ver apêndice C).
- Em casos de alta contagem de células CD4 (em homens, 400 células/mm³ e em mulheres, acima de 250 células/mm³) há maior susceptibilidade aos efeitos adversos do tratamento, especialmente hepatotoxicidade.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Se ocorrer grave reação alérgica cutânea, nevirapina deve ser permanentemente suspensa.
- Eficácia e segurança não estão estabelecidas em neonatos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}**Adultos***Tratamento de infecção por HIV*

- 200 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 14 dias.
- 200 mg, por via oral, duas vezes ao dia, a partir do 15º dia de tratamento.
- Se o tratamento for interrompido por mais de 7 dias, deve-se reintroduzir o fármaco no esquema inicial e passar gradualmente ao segundo esquema.

Prevenção de transmissão materno-fetal por HIV

- Mãe: 200 mg, por via oral, em dose única, no início do trabalho de parto.

Crianças de 1 mês a 12 anos de idade*Tratamento de infecção por HIV*

- 120 mg/m², por via oral, uma vez ao dia, durante 14 dias.
- 120-200 mg/m², por via oral, duas vezes ao dia, nos dias seguintes.

Crianças de 15 a 30 dias de vida

- 5 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 14 dias.
- 120 mg/m², por via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias.
- 200 mg/m², por via oral, duas vezes ao dia.
- Se o tratamento for interrompido por mais de 7 dias, deve-se reintroduzir o fármaco em sua menor dose, 1 vez ao dia, por 14 dias, e aumentá-la cuidadosamente para 2 vezes ao dia.

Prevenção de transmissão materno-fetal por HIV

- Neonatos: 2 mg/kg, por via oral, em dose única, até 72 horas após o nascimento.
- Se a dose materna for dada menos de 2 horas antes do nascimento: 2 mg/kg, imediatamente após o nascimento e outra dose de 24 a 72 horas depois.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 22 a 84 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (80%) e fecal (10%).

Efeitos adversos^{1, 2, 5, 6}

- *Rash*, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e, raramente, necrose epidérmica tóxica.
- Náusea, cefaléia, vômitos, diarreia, dor abdominal.
- Febre.
- Mialgia, fadiga.
- Angioedema, anafilaxia, reações de hipersensibilidade.
- Artralgia, anemia e granulocitopenia.
- Raramente reações neuropsiquiátricas.
- Hepatite, falência hepática e alguns casos de hepatotoxicidade fatal.

Interações medicamentosas^{1, 2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de nevirapina: fluconazol.
- Redução de efeito de nevirapina: rifampicina.
- Nevirapina reduz o efeito de: efavirenz, indinavir, lopinavir, saquinavir, metadona, varfarina, caspofungina, cetoconazol, levonorgestrel.

Orientações aos pacientes^{1, 2, 4}

- Orientar para a necessidade de agitar a suspensão antes de administrar.
- Orientar para utilizar método contraceptivo e, caso use contraceptivos hormonais orais combinados, substituir por outro método. A terapia com nevirapina não reduz o risco de transmissão do HIV por meio de relação sexual ou sangue contaminado.

Aspectos farmacêuticos^{4, 6}

- Armazenar em frascos herméticos, a temperatura de 25 °C, sendo permitidas variações de temperatura entre 15 a 30 °C.

5.4.2.3 Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleotídeo

Fumarato de tenofovir desopoxila (TDF) é um éster pró-fármaco de tenofovir com efeito anti-retroviral sustentado. Pode ser indicado a adultos e adolescentes com mais de 18 anos. Pode servir como alternativa no esquema de primeira linha e como alternativa ao abacavir. Em alguns estudos tem demonstrado baixa incidência de mutação que conduza à resistência viral. Não há necessidade de correção de esquema em presença de insuficiência hepática. Por haver insuficientes estudos em pacientes com disfunção renal, os dados sobre eficácia e segurança neste contexto são controversos. No todo, as evidências construídas provêm de estudos patrocinados pelo fabricante, com desenho aberto e desfechos substitutos. Não foge a essa característica um levantamento de reações adversas constantes de banco de dados do fabricante que avaliou sua segurança pós-comercialização por quatro anos. Entre 10.343 pacientes, houve eventos graves em 631 (6%). Problema renal foi observado em 0,5% dos pacientes, e elevação nos níveis séricos de creatinina sérica ocorreu em 2,2% dos pacientes avaliados. O comprometimento renal associou-se a medicamentos nefrotóxicos concomitantes, baixo peso corporal, idade avançada e baixa contagem de células CD4. Em termos de eficácia, há estudos multicêntricos e em aberto, e suas extensões no tempo, em que TDF faz parte do esquema anti-retro-

viral e nos quais um inibidor de protease é avaliado como alternativa. Neles TDF significativamente aumentou a contagem de células CD4, atingiu nível inferior a 50 cópias/mL de HIV-1 RNA²⁵³, não demonstrou ocorrência de resistência e diminuiu discretamente a depuração de creatinina endógena. As combinações testadas que incluíram TDF mostraram resultados comparáveis aos de outras combinações, por exemplo, estavudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir²⁵⁴ ou TDF + outro ITRN + atazanavir/ritonavir²⁵⁵. Outros estudos referem-se à eficácia em diferentes contextos, efeitos adversos e interações medicamentosas. Embora não represente um diferencial entre os esquemas eficazes, TDF pode constituir-se em agente alternativo que permita poupar um ITRNN ou um IP. Uma desvantagem é a falta de clareza sobre o uso pediátrico^{256, 257}.

FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.5.2.3

Sinonímia

- TDF (não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas).

Apresentação

- Comprimido 300 mg.

Indicação⁵

- Tratamento de infecção por HIV em conjunto com outros anti-retrovirais.

Contra-indicação⁵

- Reação de hipersensibilidade ao tenofovir ou componentes da fórmula.

Precauções^{5, 6}

- Risco de acidose láctica e hepatomegalia com esteatose em pacientes com fatores de risco para doença hepática.
- Há risco de exacerbação da infecção pelo vírus da hepatite B após interrupção do tratamento com tenofovir.
- Cautela em paciente com risco de osteopenia ou osteoporose porque o uso de tenofovir se associa com redução da densidade mineral óssea.
- Considerar suplementação de cálcio e vitamina D em pacientes com história de fraturas ósseas e osteopenia.
- Reajustar esquema em insuficiência renal grave (ver apêndice D).
- Eficácia e segurança não estão estabelecidas em pacientes pediátricos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{5, 6, 199}

Adultos

Tratamento de infecção por HIV

- Dar 300 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Em insuficiência renal e diálise

- DCE entre 30 e 49 mL/minuto: 300 mg, a cada 48 horas.
- DCE entre 10 e 29 mL/minuto: 300 mg, a cada 72 horas.
- DCE menor que 10 mL/minuto: Não há recomendação disponível.
- Hemodiálise: 300 mg após 12 horas de hemodiálise.
- Diálise peritoneal: Dose desconhecida. Evitar uso.

Em insuficiência hepática

- Não é necessário ajuste de dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Início da ação: 1 hora (oral).
- Pico de concentração: 36 a 84 minutos.
- Meia-vida: 10 a 14 horas.

Antiinfecantes

- Metabolismo: intracelular, por hidrólise e posterior fosforilação a difosfato de tenofovir.
- Excreção: renal (70% a 80%).

Efeitos adversos^{4, 5, 6}

- Náusea (11%-16%), vômito (3%-7%), diarreia (6%-11%), flatulência (3%-4%) e anorexia (3%-4%).
- Dispneia.
- Nefrotoxicidade.
- Cefaléia (5%-10%), depressão (4%-8%), insônia (3%-4%), astenia (3%-11%), neuropatia periférica (3%-5%), mialgia.
- Hepatotoxicidade (acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose).
- Lipodistrofia, hipofosfatemia.
- Osteopenia.

Interações medicamentosas^{4, 5}

- Aumento de efeito de tenofovir: lopinavir, ritonavir.
- Tenofovir aumento efeito/toxicidade de: aciclovir, ganciclovir, foscarnete, valaciclovir e valganciclovir, ampicilina, anfotericina B, cidofovir, gentamicina, pentamidina, didanosina.

Orientações aos pacientes^{5, 6}

- Orientar para ingerir com ou sem alimentos.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Deve-se manter à temperatura de 25 °C.

ATENÇÃO: segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

5.4.2.4 Inibidores de protease

Esquemas contendo inibidores da protease (IP) têm sido avaliados por estudos com desfechos clínicos, como morte e progressão para aids, evidenciando eficácia em pacientes com infecção avançada pelo HIV. Esquemas contendo inibidores da protease se aplicam a três situações clínicas: infecção em estágio sintomático, infecção assintomática associada à imunodepressão grave (contagens de CD4 inferiores a 200 células/mm³) e resgate terapêutico²⁵⁸. Quando inibidores da protease fazem parte do esquema inicial de tratamento, a primeira escolha deve recair sobre a associação lopinavir + ritonavir, mesmo que as evidências sobre sua eficácia provenham de ensaios clínicos com desfechos substitutos²⁵⁹. Há escassas evidências quanto à segurança de inibidores da protease durante a gravidez.

Lopinavir + ritonavir (LPV/r), associação em dose fixa, constitui a primeira escolha quando inibidores da protease fazem parte do esquema inicial de tratamento, mesmo que as evidências sobre sua eficácia provenham de ensaios clínicos com desfechos substitutos²⁵⁹. Outros IP também admitem a associação com ritonavir²⁶⁰.

Saquinavir, administrado com ritonavir, zidovudina e lamivudina, é bem tolerado em grávidas e neonatos. Nas mães, houve diminuição da carga viral no momento do parto. Nos recém-nascidos, ocorreram anemia, neutropenia e hiperbilirrubinemia²⁶¹. Saquinavir associado a ritonavir em baixa dose pode ser considerado opção em pacientes virgens de tratamento ou naqueles que não usaram IP, com a vantagem de que é regime disponível e de menor custo²⁶².

Nelfinavir é opção entre os medicamentos dessa classe, caso não seja possível iniciar com lopinavir/ritonavir ou atazanavir¹⁹⁹.

Ritonavir (r) não é usado como anti-retroviral por si mesmo, sendo recomendado em associação com outro IP, como um adjuvante farmacológico.

Atazanavir (ATV) costuma ser associado a ritonavir, em esquema de dose única diária. Sua eficácia não é diferente da de lopinavir/ritonavir. Regimes com ATV/r levam à seleção de mutações que conferem resistência cruzada com outros PIs. É alternativa para o tratamento inicial quando regimes baseados em inibidores da protease são preferíveis aos que empregam ITRNN²⁶³. Em estudo de custo efetividade²⁶⁴, LPV/r superou ATV/r para tratamento de HIV. O risco de doença isquêmica coronária associada a LPV/r foi mínimo em comparação ao risco aumentado de aids/morte e custos projetados para o regime de menor eficácia.

LOPINAVIR + RITONAVIR

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.5.2.4

Sinonímia

- LPV/r.

Apresentações

- Cápsula 133,3 mg + 33,3 mg.
- Solução oral (80 mg + 20 mg)/mL.

Indicação^{1, 2, 5}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros anti-retrovirais.

Contra-indicação^{2, 5}

- Hipersensibilidade a lopinavir ou ritonavir.

Precauções^{1, 2, 5}

- Há risco de resistência cruzada com outros inibidores de protease.
- Cautela em pacientes com insuficiência hepática, hepatites B e C crônicas, cirrose, pancreatite recente, hemofilia A e B, diabetes melito.
- Suspender o tratamento em caso de pancreatite.
- Não se recomenda uso concomitante com lovastatina, sinvastatina ou rifampicina.
- A solução oral contém propilenoglicol, pelo que deve ser evitada em gestantes e pacientes com insuficiências renal (ver apêndice D) ou hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 5, 199}

Adultos e crianças com mais de 12 anos

Tratamento de infecção por HIV

- Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, por via oral, 2 vezes ao dia.
- Em combinação com efavirenz ou nevirapina: lopinavir 533 mg/ritonavir 133 mg, por via oral, 2 vezes ao dia.
- Em combinação com saquinavir: lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg.

Crianças de 6 meses a 12 anos

Tratamento de infecção por HIV

- Calculada por peso corporal. Dose máxima: lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, a cada 12 horas.

Dose de lopinavir/ritonavir de acordo com o peso corporal

Peso (kg)	Dose (mg/kg)
7-15	lopinavir 12 mg/ritonavir 3 mg/kg, 2 vezes ao dia
15-40	lopinavir 10 mg/ritonavir 2,5 mg/kg, 2 vezes ao dia
Mais de 40	Dose de adulto

Dose de lopinavir/ritonavir, em combinação com efavirenz, amprenavir ou nevirapina, de acordo com o peso corporal

Peso (kg)	Dose (mg/kg)
7-15	lopinavir 13 mg/ritonavir 3,25 mg/kg, 2 vezes ao dia
15-45	lopinavir 11 mg/ritonavir 2,75 mg/kg, 2 vezes ao dia
Mais de 45	Dose de adulto

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Pico de concentração plasmática: 5 horas.
- Início de resposta: 3 semanas.
- Meia-vida: 5 a 6 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal (83%) e renal (2%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Hiperglicemia, dislipidemia, lipodistrofia, síndrome de Cushing.
- Hipotireoidismo, disfunção sexual.
- Aumento dos níveis de transaminases e descompensação hepática.
- Náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, anorexia, xerostomia, alterações no paladar.
- Pancreatite.
- Hematomas espontâneos, sangramento, anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Astenia, parestesia, mialgia, miosite, rabdomiólise.
- *Rash*, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, acne, alopecia.
- Dor no peito, palpitações, bradicardia, hipertensão.
- Agitação, ansiedade, depressão, insônia, cefaléia, efeitos extrapiramidais.

Interações medicamentosas ^{2, 5, 265}

- Aumento de efeito/toxicidade de lopinavir/ritonavir: indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (aumento da concentração sérica do metabólito ativo), delavirdina, pimozida, azitromicina, claritromicina, eritromicina, sinvastatina, lovastatina, sildenafil.
- Redução de efeito de lopinavir/ritonavir: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, amprenavir, efavirenz.
- Lopinavir/ritonavir aumenta toxicidade de: amiodarona, benzodiazepinas, alcalóides do ergot, estatinas, sildenafil, digoxina.
- Lopinavir/ritonavir reduz a concentração plasmática de: contraceptivos orais, lamotrigina, levotiroxina, paroxetina, zidovudina.
- Lopinavir/ritonavir aumenta o risco de miopatias ou rabdomiólise associado a estatinas.

Orientação aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir com alimento.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Solução oral e cápsulas devem ser armazenadas entre 2 e 8 °C.
- Se estocadas em temperatura ambiente (25 °C), devem ser consumidas em 2 meses.

MESILATO DE SAQUINAVIR

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.5.2.4

Sinonímia

- SQV.

Apresentação

- Cápsula de 200 mg.

Indicação ^{1, 2, 5}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros fármacos anti-retrovirais.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade ao saquinavir.
- Insuficiência hepática grave.

Precauções ^{1, 2, 5}

- As cápsulas gelatinosas mole e dura não são bioequivalentes, não podendo ser intercambiadas. A cápsula gelatinosa mole é recomendada quando saquinavir é usado como único inibidor de protease, e a gelatinosa dura é recomendada apenas em combinação com ritonavir.
- Cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver apêndice C), hepatites B e C crônicas, cirrose, pancreatite recente, hemofilia A e B, diabetes melito.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 4, 5, 199}

Adultos

Tratamento de infecção por HIV

Cápsula gelatinosa dura

- Dar 2.000 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, em combinação com ritonavir 100 mg, 2 vezes ao dia.

Cápsula gelatinosa mole

- Iniciar com 1.200 mg, por via oral, 3 vezes por dia, em combinação com análogo de glicosídeo.
- Seguir com 2.000 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, em combinação com ritonavir 100 mg, 2 vezes ao dia, ou
- 800 mg, por via oral, 2 vezes ao dia + lopinavir/ritonavir 400/100 mg, 2 vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Pico de concentração plasmática: 3 horas.
- Início de resposta: 2 a 6 semanas.
- Meia-vida: 13 horas.
- Metabolismo: hepático (90%).
- Excreção: fecal (81 a 88%) e renal (1 a 3%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 6}

- Hepatotoxicidade (1%).
- Astenia (9%), parestesia (4%), neuropatia periférica (5%), ansiedade, depressão, confusão, agitação, insônia, irritabilidade, alucinação, letargia, sonolência e euforia (2%).
- Noctúria, cólica renal, infecção e sangramento do trato urinário (menos de 2%).
- Acne, dermatite, eczema, foliculite, fotossensibilidade, mudanças na pigmentação da pele, *rash* maculopapular, ulceração, urticária, xerodermia, prurido (menos de 2%).
- Hiperglicemia, cetoacidose, hipotireoidismo, ginecomastia, lipodistrofia, aumento nos níveis de prolactina, dislipidemia.
- Náusea, diarreia, dispepsia, desconforto abdominal e pancreatite.

Antiinfecantes

- Anemia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, hemorragia, tromboflebite e vasoconstrição periférica.
- Pneumonia, bronquite, tosse, dispnéia, rinite, sinusite, hemoptise (menos de 2%).

Interações medicamentosas^{2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de saquinavir: indinavir, saquinavir, lopinavir (aumento da concentração sérica do metabólito ativo), delavirdina, pimozida, azitromicina, claritromicina, eritromicina, sinvastatina, lovastatina, sildenafil.
- Redução de efeito de saquinavir: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz, nevirapina.
- Saquinavir aumenta toxicidade de: amiodarona, benzodiazepinas, atazanavir, alcalóides do ergot, sildenafil, estatinas, digoxina, flunarizina.
- Saquinavir reduz a concentração plasmática de: contraceptivos orais, lamotrigina, levotiroxina, paroxetina, zidovudina, amprenavir.
- Saquinavir aumenta o risco de sangramento de varfarina.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar para usar filtro solar ou roupas de proteção, sempre que se expuser à luz solar.
- Orientar para ingerir o medicamento 2 horas após as refeições.

Aspectos farmacêuticos⁵

- A cápsula gelatinosa dura deve ser armazenada à temperatura de 15 a 30 °C, em frasco fechado.
- A cápsula gelatinosa mole deve ser refrigerada à temperatura de 2 a 8 °C. Se exposta à temperatura ambiente (25 °C), deve ser usada em no máximo 3 meses.

ATENÇÃO: cápsula gelatinosa dura (Invirase®) e cápsula gelatinosa mole (Fortovase®) não são bioequivalentes e não podem ser intercambiáveis quando usadas como único inibidor de protease. Apenas a cápsula gelatinosa mole deve ser usada no início da terapia que inclui saquinavir como único inibidor de protease. Cápsula gelatinosa dura é usada apenas em combinação com ritonavir. Não é adequado o uso de saquinavir em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

MESILATO DE NELFINAVIR

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 5.5.2.4

Sinonímia

- NFV (não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas).

Apresentações

- Comprimido 250 mg.
- Pó para solução oral 50 mg/g.

Indicação^{1, 2, 5}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros fármacos anti-retrovirais.

Contra-indicação^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade a nelfinavir e outros componentes da fórmula.

Precauções^{1, 2, 5}

- Cautela em pacientes com insuficiências renal e hepática, hepatites B e C crônicas, hemofilia A e B, diabetes melito, fenilcetonúria (o comprimido de nelfinavir contém 11,2 mg de fenilalanina por grama).
- Categoria de risco gestacional (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}**Adultos***Tratamento de infecção por HIV*

- Dar 1.250 mg, por via oral, duas vezes ao dia, ou
- 750 mg, por via oral, três vezes ao dia.
- Em combinação com ritonavir (400 mg, duas vezes ao dia): 500-750 mg, por via oral, duas vezes ao dia.

Crianças até 1 ano de idade*Tratamento de infecção por HIV*

- De 40 a 50 mg/kg, por via oral, três vezes ao dia, ou
- de 65 a 75 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia.

Crianças entre 2 e 12 anos de idade*Tratamento de infecção por HIV*

- De 45 a 55 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia; dose máxima: 2.500 mg/dia, ou
- de 25 a 35 mg/kg, por via oral, três vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Absorção aumenta com alimentos.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 3,5 a 5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (1% a 2%) e fecal (87%).

Efeitos adversos ^{1, 5}

- Dislipidemias, lipodistrofia, distribuição anômala de gorduras, hiperglicemia.
- Prurido, eritema multiforme (raro), *rash* cutâneo, angioedema, urticária.
- Broncoespasmo.
- Febre.
- Náusea, vômito, diarreia (mais de 10%), dor abdominal, flatulência.
- Elevação de enzimas hepáticas, hepatite.
- Neutropenia.
- Mialgia, rabdomiólise.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de nelfinavir: indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (aumento da concentração sérica do metabólito ativo), delavirdina, pimozida, azitromicina, claritromicina, eritromicina, sinvastatina, lovastatina, sildenafil.
- Redução de efeito de nelfinavir: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Nelfinavir aumenta toxicidade de: quinidina, amiodarona, benzodiazepinas, estatinas, alcalóides do ergot.
- Nelfinavir reduz a concentração plasmática da fenitoína, contraceptivos orais, metadona, delavirdina.
- Nelfinavir aumenta o risco de miopatias associado a atorvastatina.

Orientação aos pacientes ⁴

- Orientar para ingerir com alimento.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar em temperatura entre 15 a 30 °C.
- A suspensão oral deve ser usada imediatamente após preparo, mas mantém a atividade até 6 horas, se refrigerada.

RITONAVIR

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 5.5.2.4

Sinonímia

- RTV ou “r”, quando utilizado em associação a outro inibidor de protease como adjuvante farmacológico (não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas).

Apresentações

- Cápsulas de 100 mg.
- Solução oral 80 mg/mL.

Indicação¹

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros anti-retrovirais.

Contra-indicação^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade ao ritonavir.
- Insuficiência hepática grave.

Precauções^{1, 2, 5}

- Há risco de resistência cruzada com outros inibidores de protease.
- Cautela em pacientes com insuficiência hepática, hepatites B e C crônicas, cirrose, pancreatite recente, hemofilia A e B, diabetes melito.
- Suspender o tratamento em caso de pancreatite.
- Uso concomitante com disopiramida, fluoxetina, nefazodona ou betabloqueadores adrenérgicos pode levar a efeitos adversos neurológicos e cardíacos.
- A solução oral contém propilenoglicol pelo que deve ser evitada em gestantes e pacientes com insuficiências renal ou hepática.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 199, 245}

Crianças a partir de 2 anos

Tratamento de infecção por HIV

- De 250 a 400 mg/m², por via oral, a cada 12 horas (dose máxima: 1.200 mg/dia). Incrementos de dose de 50 mg/m², a cada 3 dias, até atingir a dose usual.

Adolescentes

Tratamento de infecção por HIV

- Dar 600 mg, por via oral, a cada 12 horas; iniciar com 300 mg, a cada 12 horas, e aumentar 100 mg a cada 12 horas, a cada 3 ou 4 dias, até atingir a dose usual.

Adultos²⁴⁵

Tratamento de infecção por HIV

- Dar 600 mg, por via oral, a cada 12 horas; iniciar com dose de 300 mg, duas vezes ao dia, e aumentar 100 mg, duas vezes ao dia até atingir a dose usual, no máximo, em 14 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Absorção aumenta com alimento.
- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
- Início de resposta: 1 a 2 semanas.
- Meia-vida: 3 a 5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal (86,4%) e renal (11,3%).
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos^{1, 2, 5, 185}

- Hiperglicemia, dislipidemia, lipodistrofia.
- Aumento dos níveis de transaminases e descompensação hepática.

- Náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, anorexia, xerostomia, alterações no paladar.
- Pancreatite.
- Hematomas espontâneos, sangramento, anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Astenia, parestesia, mialgia, miosite, rabdomiólise.
- *Rash*, prurido, síndrome de Stevens-Johnson.
- Hematúria, disúria, noctúria, pielonefrite.
- Desidratação.

Interações medicamentosas ^{2, 5, 265}

- Aumento de efeito/toxicidade de ritonavir: indinavir, saquinavir, lopinavir (aumento da concentração sérica do metabólito ativo), delavirdina, pimo-zida, azitromicina, claritromicina, eritromicina, sinvastatina, lovastatina, sildenafil.
- Redução de efeito de ritonavir: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, amprenavir, efavirenz.
- Ritonavir aumenta toxicidade de: quinidina, amiodarona, benzodiazepinas, pimo-zida, alcalóides do ergot, voriconazol, corticosteróides, sildenafil, antidepressivos, anlodipino, cetoconazol, risperidona, itraconazol, metropolol, digoxina.
- Ritonavir reduz a concentração plasmática de: ácido valpróico, contraceptivos orais, lamotrigina, levotiroxina, paroxetina, zidovudina.
- Ritonavir aumenta o risco de miopatias associado a estatinas.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 185}

- Orientar para a necessária agitação do frasco da solução oral antes de usar.
- Orientar para ingerir com alimento.
- Orientar para a freqüente e correta higienização oral, para evitar problemas odontológicos.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- As cápsulas devem ser armazenadas sob refrigeração (2 a 8 °C) e protegidas da luz.
- A solução oral deve ser armazenada a temperaturas entre 20 e 25 °C e protegida de calor excessivo. Não deve ser refrigerada.
- A solução oral deve ser dispensada em sua embalagem original.

ATENÇÃO: o uso de ritonavir concomitante com fluoxetina pode causar síndrome serotoninérgica; esta associação está contra-indicada até 5 semanas após a suspensão de fluoxetina²⁶⁵.

SULFATO DE ATAZANAVIR

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 5.5.2.4

Apresentação

- Cápsula 150 mg e 200 mg.

Indicação ^{1, 199}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros anti-retrovirais.

Contra-indicações ^{5, 162}

- Reação de hipersensibilidade ao atazanavir.

Precauções ^{4, 5, 162}

- Risco de resistência cruzada com tenofovir.

Antiinfectantes

- Em pacientes com falha virológica prévia, é recomendada a administração simultânea de ritonavir.
- Risco com administração concomitante de midazolam, indinavir, irinotecano, lovastatina, inibidores da bomba de prótons, rifampicina, sinvastatina, triazolam, alcalóides do ergot, bloqueadores dos canais de cálcio, imunossuppressores e sildenafil.
- Risco de hiperglicemia, o que exige monitoramento regular de glicemia.
- Cautela em pacientes com distúrbios da condução cardíaca, insuficiência hepática (ver apêndice C), hepatite B e C, cirrose hepática, hemofilia A e B, diabetes melito.
- Não há dados clínicos que suportem tratamento em crianças.
- Suspender o tratamento se ocorrer *rash* cutâneo intenso.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ⁵

Adultos

- Pacientes virgens de terapia: 400 mg, por via oral, uma vez ao dia, em combinação com outros anti-retrovirais.
- Pacientes em falha terapêutica: 300 mg de atazanavir + 100 mg de ritonavir, por via oral, uma vez ao dia, em combinação com outros anti-retrovirais.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Absorção aumentada com ingestão concomitante de alimentos.
- Início de resposta: 2 semanas.
- Pico de concentração plasmática: 2,5 horas.
- Meia-vida: aproximadamente 7 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal (79%) e renal (20%, principalmente como metabólitos).

Efeitos adversos ^{4, 5}

- Dislipidemias, lipodistrofia (1-8%), distribuição anômala de gorduras, hiperglicemia.
- Prurido, eritema multiforme, *rash* cutâneo (21%), urticária.
- Febre.
- Náusea (6-14%), vômito (3-4%), diarreia (1-11%), dor abdominal (4%).
- Elevação de enzimas hepáticas (2-9%) e bilirrubina, icterícia (7-8%).
- Distúrbios na condução cardíaca.
- Cefaléia (1-6%), insônia (1-3%), depressão (4-8%), tontura (1-2%), neuropatia periférica (1-4%).

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de atazanavir: indinavir, antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, claritromicina, doxiciclina, eritromicina, diclofenaco, isoniazida.
- Redução de efeito de atazanavir: antagonistas H₂, inibidores da bomba de prótons, antiácidos, didanosina, efavirenz, fosamprenavir, rifampicina.
- Atazanavir aumenta toxicidade de fentanila, rifabutina, amiodarona, lidocaína, antiarrítmicos classe I, diltiazem, pimizida, trazodona, saquinavir, benzodiazepinas, estatinas, alcalóides do ergot, varfarina, contraceptivos orais, claritromicina.

Orientação aos pacientes ⁵

- Orientar para ingerir o medicamento com alimento ou leite.
- Orientar para empregar método contraceptivo, mas não utilizar anticoncepcionais hormonais.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar à temperatura ambiente (15-30 °C), longe do alcance de crianças.

5.5 Antiparasitários

5.5.1 Anti-helmínticos

Albendazol – passível de ser administrado em dose única e bem tolerado – tem sido considerado como primeira escolha para algumas helmintíases intestinais. No entanto, não foi avaliado em quadros graves. É medicamento de escolha para hidatidose causada por *E. granulosus*, sendo usado como coadjuvante de ressecção cirúrgica ou drenagem percutânea do cisto. Também tem sido prescrito em neurocisticercose por *T. solium*. Revisão Cochrane²⁶⁶ de sete estudos avaliou o tratamento de massa de filariose linfática com albendazol em monoterapia ou como coadjuvante de outros agentes antifiláricos. Em comparação a placebo, determinou menor densidade de filárias em seis meses. Teve desempenho levemente pior do que ivermectina e foi similar em comparação a dietilcarbamazina. Dada à diversidade de resultados, não foi possível evidenciar o efeito de albendazol sobre parasitas adultos e larvários, quer isolado ou em combinação com outros fármacos. Também pode ser usado em larva *migrans* cutânea. Albendazol, assim como mebendazol, é embriotóxico e teratogênico em ratos. No entanto, não existem estudos clínicos que mostrem esse efeito em humanos²⁶⁷. A dose em criança até dois anos deve ser reduzida para 200 mg².

Dietilcarbamazina tem uso restrito para tratamento de filariase linfática, tendo efeito sobre microfilárias e parasitas adultos. O impacto de dose única de dietilcarbamazina (DEC) isolada, DEC com albendazol (ALB) e ivermectina (IVR) com albendazol sobre filariase foi medido após dois anos. O tratamento com DEC isolada e DEC + ALB demonstrou significativos benefícios de longo prazo em reduzir a microfilaremia ($P < 0,05$), com redução desprezível sobre antigenemia²⁶⁸. Em programa indiano de eliminação de filariase linfática²⁶⁹, dose única anual de DEC, isolada ou em associação com ALB, mostrou que a prevalência de microfilaremia decresceu significativamente com ambas as estratégias, com maior declínio com a associação (72% vs. 51%) que também determinou maior redução de antigenemia (62%; $P < 0,001$) e de ovos dos parasitas (49% vs. 97%). Outra comparação entre DEC isolada (300 mg, em dose anual) e associada a ALB (400 mg) mostrou perfis de segurança similares²⁷⁰.

Ivermectina é anti-helmíntico bastante eficaz no tratamento da estrongiloidíase humana, sendo recomendada como primeira escolha pela maior parte das fontes. Também é útil em escabiose, filariase e larva *migrans* cutânea. É o fármaco de escolha para oncocercose, sendo preferida à dietilcarbamazina porque não causa reações graves associadas à destruição das microfilárias. Como tratamento de massa para erradicação de filariose linfática²⁷¹, ivermectina e dietilcarbamazina foram avaliadas em relação ao número de formas parasitárias adultas. Ivermectina e dietilcarbamazina mataram 96% e 57% dos parasitas e reduziram sua produção em 82% e 67%, respectivamente. Alguns indivíduos responderam pobremente ao tratamento. Em tratamentos de longo prazo corre-se o risco de toxicidade.

Mebendazol é eficaz (índices de cura parasitológica superiores a 90%) em grande número de helmintíases e tem mínimos efeitos adversos, pois não é praticamente absorvido. Pode ser administrado em dose única ou em seis doses, em três dias subseqüentes. Pode ser administrado a adultos e crianças com mais de dois anos de idade. Embora sua teratogenicidade não tenha sido confirmada em humanos, metronidazol não é recomendado a gestantes (primeiro trimestre)²⁷² ou crianças com menos de dois anos de idade²⁷³. Estudos de pós-marketing mostraram que mulheres no primeiro trimestre da gravidez que inadvertidamente usaram o medicamento não apresentaram índices de aborto espontâneo ou malformações diferentes da população em geral. Devido à pre-

valência de infecções parasitárias, considera-se que o benefício do tratamento supera os riscos²⁶⁷.

Praziquantel é a primeira escolha em esquistossomose causada por todas as espécies de *Schistosoma*. Em cisticercose, constitui alternativa para albendazol que previne formação de novos cistos hidáticos, após ressecção cirúrgica. Não apresenta toxicidade grave.

Tiabendazol, mesmo sendo mal tolerado, tiabendazol ainda é utilizado em estrogiloidíase e larva *migrans* cutânea. Em idosos, seus efeitos adversos são mais marcados.

ALBENDAZOL

César Augusto Braum

Na Rename 2006: item 5.6.1

Apresentação

- Comprimido mastigável 400 mg.

Indicações^{1-6, 13, 267}

- Infestações helmínticas por nematódios (causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Toxocara canis*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis*, *Trichinella spiralis*, *Wuchereria bancrofti*).
- Infestações helmínticas por cestódios causadas por *Echinococcus granulosus* (cisto hidático), *Taenia saginata*, *Taenia solium* (neurocisticercose).

Contra-indicações¹

- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções^{4, 5, 13, 267}

- Pacientes tratados para neurocisticercose devem receber terapia prévia por vários dias com corticosteróides para evitar as reações inflamatórias decorrentes da morte dos cisticercos cerebrais.
- Avaliação de risco-benefício é necessária, pois corticosteróides aumentam o risco de lesões na retina induzido por albendazol.
- Monitorar função hepática e toxicidade medular em tratamentos prolongados.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Em crianças com menos de 2 anos, a segurança não está claramente definida, mas seu uso é permitido em doses mais baixas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1-6, 13, 267}

Adultos e crianças acima de 2 anos

Infecções gastrintestinais por nematódios (ascaridíase, necaturose, enterobiase, triquiúriase, estrogiloidíase)

- Dar 400 mg, por via oral, em dose única; o tratamento pode ser repetido após 3 semanas, principalmente em enterobiase.

Infecções por cestódios

Equinococose cística (E. granulosus)

- Mais de 60 kg: 400 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 1 a 6 meses.
- Menos de 60 kg: 15 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas doses, por 1 a 6 meses; dose máxima: 800 mg/dia.

Equinococose alveolar (E. multilocularis)

- Mesmo esquema posológico anterior, mas o fármaco é marginalmente eficaz, sendo a intervenção cirúrgica usualmente necessária.

Neurocisticercose (T. solium)

- Mais de 60 kg: 400 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, por 8 a 30 dias.

- Menos de 60 kg: 15 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas doses diárias, por 8 a 30 dias; dose máxima: 800 mg/dia.
- O curso de terapia pode ser repetido, se necessário.

Teníase (*T. saginata*)

- Dar 400 mg/dia, por via oral, durante 3 dias.

Crianças menores de 2 anos

Infeções gastrintestinais por nematódios (ascaridíase, necaturose, enterobiase, triquiúriase, estrogiloidíase)

- Dar 200 mg, por via oral, em dose única; o tratamento pode ser repetido após 3 semanas, principalmente em enterobiase.

Infeções por cestódios

Equinococose cística (*E. granulosus*)

- Dar 7,5 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia; máximo de 400 mg/dia.

Teníases (*Taenia saginata* e *T. solium*)

- Dar 200 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 3 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13, 267}

- A absorção pode ser aumentada com alimentação rica em gorduras.
- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 4 a 15 horas.
- Metabolismo: fígado (metabólito ativo na forma de sulfóxido).
- Excreção: renal (metabólitos inativos).

Efeitos adversos ^{1-6, 13}

- Dor epigástrica, diarreia, náusea, vômitos.
- Cefaléia, tontura (leves e transitórios em terapia de curto prazo).
- Erupções cutâneas, prurido, urticária, edema, alopecia.
- Aumento dos níveis séricos das transaminases, icterícia (rara), colestase.
- Fadiga.
- Febre.
- Leucopenia, trombocitopenia (em tratamentos prolongados).

Interações medicamentosas ⁴⁻⁶

- Corticosteróides e praziquantel em uso concomitante aumentam os níveis plasmáticos do albendazol.
- Cimetidina aumenta a biodisponibilidade de albendazol.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 13}

- Orientar para ingerir durante as refeições para aumentar a absorção do fármaco.
- Alertar para não ingerir as duas doses ao mesmo tempo.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- Armazenar os comprimidos em local seco, ao abrigo de luz e calor.

CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA

César Augusto Braum

Na Rename 2006: itens 5.6.1 e 5.6.2.6

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicações ^{1-6, 13}

- Filariase linfática.
- Eosinofilia pulmonar tropical por *Wuchereria bancrofti*.
- Programa de prevenção de filariase linfática, em combinação com albendazol.
- Larva *migrans* visceral.

Contra-indicação ¹

- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções ^{1, 4-6}

- A terapia precoce, antes da obstrução linfática, atinge melhor resultado terapêutico.
- A prevenção anual só é feita para indivíduos de alto risco em zonas em que loíase e oncocercose não são co-endêmicas.
- Não se recomenda o uso do fármaco em episódio agudo de linfangite.
- Fisioterapia pode auxiliar no manejo do linfedema e da elefantíase.
- A administração concomitante com corticosteróides minimiza as manifestações alérgicas secundárias à desintegração das microfilárias.
- A alcalinização da urina (pH 7,5 a 8,0) aumenta a meia-vida do fármaco.
- Cautela em pacientes com doenças cardíacas.
- Pacientes com oncocercose não devem receber o fármaco porque ocorrem sérias reações à destruição das microfilárias, inclusive lesões oculares.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Gravidez (ver apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁶

Adultos e crianças

Filaríase linfática

- Dar 6 mg/kg/dia, por via oral, por 12 dias; ou
- 6 mg/kg, por via oral, em dose única, repetida a cada 6 a 12 meses.

*Eosinofilia pulmonar tropical por *Wuchereria bancrofti**

- De 6 a 8 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 doses, durante 14 a 21 dias. Repetir o tratamento caso os sintomas retornem.

Programa de prevenção anual

- Dar 6 mg/kg, por via oral, em dose única anual, em combinação com albendazol (400 mg, por via oral, em dose única) ou ivermectina (0,2 a 0,4 mg/kg, por via oral, em dose única).

Larva migrans visceral

- Dar 1mg/kg 2 vezes ao dia até 3mg/kg 2 vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Apresenta rápida absorção oral.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida plasmática: 2 a 10 horas.
- Duração de efeito: 6 meses a 4 anos após dose única.
- Em infecção por *Wuchereria bancrofti*, a resposta inicial ocorre dentro de 5 dias.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (mais de 50% em forma inalterada) e fecal (menos de 5%).

Efeitos adversos ¹⁻⁶

- Prurido, erupções cutâneas.
- Febre.
- Taquicardia.
- Cefaléia (reação de Mazzotti, em pacientes com oncocercose), encefalopatia grave.
- Náuseas, vômitos, anorexia.
- Esplenomegalia.
- Artralgia.
- Proteinúria.
- Leucocitose.
- Linfadenopatia.
- Hemorragias retinianas, uveíte, queratite punctata.

Interações medicamentosas ⁵

- Soluções alcalinas aumentam o efeito/toxicidade de dietilcarbamazina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir o medicamento logo após as refeições.
- Prevenção secundária abrange higienização, uso de sapatos cômodos para evitar lesão em pés, exercício e elevação dos pés para evitar estase linfática.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6}

- Armazenar ao abrigo da luz e em temperatura entre 15 e 30 °C.

IVERMECTINA

César Augusto Braum

Na Rename 2006: itens 5.6.1 e 5.6.2.6**Apresentação**

- Comprimidos de 6 mg.

Indicações ^{1-6, 13}

- Infecções helmínticas causadas por nematódios (*Onchocerca volvulus*, *Strongyloides stercoralis*).
- Filariase linfática por *Wuchereria bancrofti*.
- Larva *migrans* cutânea.
- Pediculose de couro cabeludo.
- Escabiose.

Contra-indicação ¹³

- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções ^{1, 4-6, 13}

- O uso de anti-histamínicos ou corticosteróides reduz as reações alérgicas ocasionadas pela desintegração das microfilárias.
- Não está definida a segurança em crianças pesando menos de 15 kg.
- Fator de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-6, 13}**Adultos e crianças maiores de 5 anos (acima de 15 kg)***Tratamento de oncocercose*

- Dar 150 microgramas/kg, por via oral, em dose única. A dose pode ser repetida a cada 6 ou 12 meses.

Programa de eliminação de oncocercose

- Dar 150 microgramas/kg, por via oral, em dose única, anual ou bianual.

Tratamento de estrogiloidíase

- Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única ou durante 2 dias. Doses adicionais não são necessárias, exceto em pacientes imunodeprimidos, nos quais a terapia pode ser repetida após duas semanas.

Tratamento de filariase linfática

- De 150 a 400 microgramas/kg, por via oral, em dose única.

Programa de controle de filariase

- Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em conjunto com 400 mg de albendazol, por via oral, em dose única anual.

Larva migrans cutânea

- De 150 a 200 microgramas/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 1 a 2 dias.

Pediculose capitis

- Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetindo o tratamento no 2º e no 10º dia ou após 7 e 14 dias, ou 300 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 1 semana.

Pediculose pubis

- Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 10 e 14 dias, ou 250 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 1 semana.

Escabiose

- Dar 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única ou 250-300 microgramas/kg, por via oral, em dose única, repetida após 7 e 14 dias. O tratamento de todos os membros da família é aconselhado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13}

- Absorção oral rápida.
- Pico de concentração plasmática: 4 horas.
- Meia-vida: 18 a 35 horas.
- Em oncocercose, a resposta inicial acontece após 2 semanas, e o pico de resposta ocorre após 3 a 6 meses.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fezes (durante mais de 12 dias) e urina (menos de 1%).

Efeitos adversos ^{1, 4-6, 13}

- Diarréia, náusea, vômito, dor abdominal.
- Elevação sérica das enzimas hepáticas.
- Reação de Mazzotti em indivíduos infectados, causada por morte de microfilárias e caracterizada por artralgia ou mialgia, febre, linfadenopatia, prurido, erupções cutâneas, taquicardia, hipotensão e alterações oftálmicas.
- Dor de cabeça, tontura, desmaios, insônia, tremores, sonolência, ataxia, miíase, letargia.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito: depressores do sistema nervoso central.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar para ingerir o medicamento com 250 mL de água e com o estômago vazio.
- Orientar para notificar se houver suspeita de gravidez e a ocorrência de amamentação natural.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 13}

- Os comprimidos devem ser armazenados a temperatura inferior a 30 °C e abrigo de luz e umidade.

MEBENDAZOL

César Augusto Braum

Na Rename 2006: item 5.6.1

Apresentações

- Comprimidos de 100 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

Indicações ^{1-6, 13, 267}

- Infecções gastrointestinais por nematódios (*Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*).

Contra-indicações ^{4, 5, 13}

- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções ^{1-6, 13}

- Este medicamento não é efetivo no tratamento da hidatidose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-6, 13}**Adultos e crianças com mais de 2 anos**

Infecções gastrointestinais por nematódios (ascaridíase, necaturose, triquiuríase, strongiloidíase)

- Dar 100 mg, por via oral, duas vezes ao dia, por 3 dias consecutivos; ou 500 mg, por via oral, em dose única; se não houver cura, um segundo curso pode ser dado após 3 semanas.

Enterobíase

- Dar 100 mg, por via oral, em dose única, repetida após 2 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 4-6, 13}

- Absorção pobre e errática.
- Pico sérico: 2 a 5 horas.
- Meia-vida: 2,5 a 5,5 horas.
- Metabolismo: hepático; de primeira passagem.
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos ^{1-6, 13, 267}

- Dor epigástrica, diarreia, distensão abdominal (expulsão maciça dos parasitas).
- Erupções cutâneas, urticária, alopecia.
- Neutropenia, agranulocitose (raro).
- Hipospermia (rara).
- Anormalidades reversíveis nos testes de função hepática.
- Convulsão.

Interações medicamentosas ^{4-6, 13}

- Cimetidina aumenta a biodisponibilidade de mebendazol.
- Redução dos efeitos terapêuticos de mebendazol: carbamazepina, fenitoína.

Orientações aos pacientes ^{1, 2, 4, 5}

- Esclarecer que o comprimido pode ser mastigado, engolido inteiro ou misturado na comida.
- Em necaturose, alertar para a necessidade de suplementação diária à base de ferro durante o tratamento e por até 6 meses após seu término.
- Em infecção por *Trichuris trichiura*, orientar para a necessidade de lavar as roupas de cama após tratamento, para evitar re-infecção.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 13}

- Armazenar em lugar fechado, ao abrigo de calor e luz.

PRAZIQUANTEL

César Augusto Braum

Na Rename 2006: item 5.6.1**Apresentação**

- Comprimidos de 150 mg e 600 mg.

Indicações ^{1-6, 13}

- Infecções por trematódios (*Schistosoma mansoni*).
- Infecções por cestódios (*Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*).

Contra-indicações ^{1, 4-6, 13}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Cisticercose ocular.

Precauções ^{1, 4-6, 13}

- Hospitalizar paciente que esteja sendo tratado para *Schistosoma mansoni* associado com neurocisticercose.
- Disfunção hepática (ver apêndice C).
- Monitorar pacientes com irregularidades cardíacas.

Antiinfectantes

- A segurança ainda não está estabelecida para crianças com menos de 4 anos.
- Lactação (ver apêndice B).
- Fator de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-6, 13}

Adultos e crianças acima de 4 anos

Tratamento de esquistossomose (Schistosoma mansoni)

- Dar 40 mg/kg, por via oral, em dose única, ou 20 mg/kg, por via oral, 3 vezes durante um dia, a intervalos de 8 horas.

Tratamento de cisticercose e neurocisticercose

- Dar 60 mg/kg/dia, dividido em 3 doses diárias, a intervalos de 8 horas, durante 14 dias, juntamente com prednisolona ou prednisona.

Infecções intestinais por Taenia saginata e Taenia solium

- De 10 a 20 mg/kg, por via oral, em dose única.

Infecção por Hymenolepis nana

- De 15 a 25 mg/kg, por via oral, em dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13}

- Absorção oral rápida.
- Pico de concentração sérica: 1 a 2 horas.
- Meia-vida: 0,8 horas a 3 horas.
- Metabolismo: hepático, de primeira passagem.
- Excreção: renal (aproximadamente 80%) e biliar.

Efeitos adversos ^{1, 4-6, 13}

- Desconforto abdominal, náusea, vômitos, diarreia, anorexia.
- Febre, urticária, prurido, eosinofilia, erupções cutâneas.
- Artralgia, mialgia.
- Dor de cabeça, cansaço, tontura, sonolência, convulsões.
- Astenia.
- Em tratamento de neurocisticercose podem ocorrer meningismo, convulsões, alterações mentais e pleiocitose no liquor.

Interações medicamentosas ^{1, 4-6, 13}

- Redução da concentração plasmática do praziquantel: carbamazepina, cloroquina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital.
- Aumento da concentração plasmática do praziquantel: cimetidina, eritromicina, itraconazol e cetoconazol.
- Praziquantel pode aumentar a biodisponibilidade de albendazol.
- Uso concomitante de rifampicina pode causar concentrações subterapêuticas do anti-helmíntico.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir o comprimido sem mastigar, com 250 mL de água, para evitar gosto amargo que pode causar náusea e vômito.
- Orientar para evitar atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas, até um dia após o término do tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 13}

- Os comprimidos devem ser armazenados em local fechado, em temperatura abaixo de 30 °C, ao abrigo da umidade e da luz.

TIABENDAZOL

César Augusto Braum

Na Rename 2006: item 5.6.1

Apresentações

- Comprimidos 500 mg.

- Suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações ^{3-6, 13, 267}

- Infecção gastrointestinal causada *Strongyloides stercoralis*.
- Larva *migrans* cutânea.

Contra-indicações ^{4-6, 13}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Tratamento profilático de enterobíase.

Precauções ^{4-6, 13}

- Apresenta significativa toxicidade que, por vezes, compromete o tratamento.
- Não utilizar em profilaxia de enterobíase, bem como no tratamento de infecções mistas com *Ascaris lumbricoides*.
- Não há estudos apropriados relacionando os efeitos do tiabendazol em crianças com menos de 13,6 kg de peso corporal.
- Devido à possibilidade de ocorrer tontura e sonolência, deve-se evitar dirigir carros ou operar máquinas.
- Terapia de suporte é necessária em pacientes anêmicos, desidratados ou mal nutridos antes da terapia com tiabendazol.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{3-6, 3}

Adultos e crianças acima de 13,5 kg

Strongiloidíase

- Dar 25 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia, durante 2 dias. Dose total máxima: 3 g.

Larva migrans cutânea

- Dar 25 mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia, durante 7 dias; o tratamento pode ser repetido após 4 semanas.

Correlação peso/dose

Peso do indivíduo (kg) e quantidade de fármaco (g) por dose

Peso do Indivíduo (kg)	Quantidade de fármaco (mg/dose)
13,5	250
22,5	500
33,75	750
45	2.000
56,25	1250
67,5 ou mais	1.500

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 13}

- Absorção oral é rápida.
- Pico de concentração sérica: 1 hora.
- Meia-vida: 1,2 horas.
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: renal (aproximadamente 90% em 24 horas) e fecal (5% a 10%).

Efeitos adversos ^{4-6, 13}

- Anorexia, diarreia, náusea, vômito (mais frequentes).
- Delírio, desorientação, alucinações, tontura, sonolência, cefaléia (menos frequentes).
- Erupção cutânea, prurido, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, choque.
- Colestase intra-hepática (rara).
- Mau cheiro na urina, cristalúria.
- Leucopenia transitória.

Interações medicamentosas^{4-6, 13}

- Tiabendazol pode elevar os níveis plasmáticos da teofilina.

Orientações aos pacientes^{4-6, 13}

- Orientar para ingerir junto às refeições.
- Orientar para a necessária agitação do frasco de suspensão oral antes da administração.
- Orientar para a exigência de cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5, 13}

- Armazenar em recipientes bem fechados e à temperatura entre 15 e 30 °C.
- Evitar o congelamento da suspensão.

5.5.2 Antiprotozoários

5.5.2.1 Amebicida, giardicida e tricomonocida

Metronidazol tem sido a primeira escolha para casos de infecção ativa por *Entamoeba histolytica* (disenteria ou abscesso), estimando-se eficácia de 90%. Para pacientes assintomáticos, recomendavam-se fármacos ativos na luz intestinal, sendo que metronidazol também é utilizado nessa condição. Em revisão do *Clinical Evidence*²⁷⁴, não se encontram estudos controlados por placebo que atestem o benefício do fármaco em disenteria amebiana endêmica. Nove estudos compararam metronidazol *versus* tinidazol, a maioria deles mostrando altas taxas de falha de tratamento (permanência de sintomas ou de parasitas depois de 30 dias) e reações adversas com metronidazol. Em tricomoníase, metronidazol também é fármaco de escolha. Nessa condição, tratamentos locais, como iodopovidona, acidificação da vagina por meio de duchas com vinagre e instilação de lactobacilos não superam a eficácia de metronidazol sistêmico. Recomenda-se tratar a paciente e seu parceiro com metronidazol²⁷⁴. Em giardíase, metronidazol é a primeira escolha. Metronidazol em doses repetidas mostrou eficácia similar a secnidazol em dose única²⁷⁵ e a tinidazol em dose única²⁷⁶. Furazolidona é alternativa escolhida para crianças pela comodidade da apresentação líquida, mas a taxa de sucesso é menor²⁷⁴.

METRONIDAZOL

(ver página 223)

5.5.2.2 Antimaláricos

São usados para profilaxia de malária, supressão e tratamento das manifestações clínicas e prevenção de recorrência. As evidências que embasam as escolhas contidas em diretrizes são metodologicamente fracas²⁷⁷. Resistência de *Plasmodium falciparum* e, em menor grau, *Plasmodium vivax*, constitui sério problema para prevenção e tratamento de malária. Resistência de *Plasmodium falciparum* a cloroquina e sulfadoxina/pirimetamina determinam a indicação de tratamento com associações de antimaláricos esquizonticidas, a fim de prevenir emergência de resistência, embora as evidências não sejam fortes^{278, 279}. Revisão Cochrane²⁸⁰ de 16 estudos mostrou que antimaláricos dados a gestantes reduzem parasitemia antenatal, anemia antenatal, malária placentária e mortes perinatais. Outra revisão Cochrane²⁸¹ avaliou o uso profilático ou intermitente de antimaláricos em crianças pré-escolares que vivem em regiões endêmicas, mostrando redução nos episódios sintomáticos de malária e menor gravidade de anemia. Na profilaxia, diferentes tipos de vacinas mostram resultados promissores^{282, 283}. Em revisão do

*Clinical Evidence*²⁸⁴, insuficientes evidências só conferem classificação de benefício provável de antimaláricos em malária grave.

Arteméter, por via intramuscular, tem sido avaliado para tratamento de malária grave, não mostrando significativa diferença clínica em relação à quinina²⁸⁴. Em revisão Cochrane²⁸⁵, comparou-se arteméter intramuscular a quinina no tratamento de malária cerebral em crianças, encontrando desfechos similares (mortes, complicações neurológicas, tempo de inconsciência, desaparecimento de febre e parasitas).

Artesunato de sódio tem sido preconizado, em associação com outros antimaláricos, no tratamento de malária não-complicada multirresistente causada por *Plasmodium falciparum*. A associação de artesunato mais mefloquina foi comparada a mefloquina isolada, mostrando-se mais eficaz do que a monoterapia em áreas de baixa transmissão de malária²⁸⁶. Os efeitos adversos não diferiram entre as duas estratégias. Amodiaquina mais artesunato é mais eficaz do que amodiaquina mais sulfadoxina-pirimetamina em curar malária não-complicada e em reduzir duração de febre, mas o risco de nova infecção é maior com a primeira combinação²⁸⁷. Artesunato-mefloquina parece superar arteméter-lumefantrina na cura de malária não-complicada, embora os resultados sejam conflitantes²⁸⁷. Em malária grave, artesunato intravenoso reduziu mais mortalidade, febre e tempo de desaparecimento de parasitas e de recuperação do coma do que quinina intravenosa²⁸⁴.

Clindamicina faz parte de esquemas alternativos de associações com antimaláricos.

Mefloquina pode prevenir infecção por malária em viajantes adultos não-imunizados. Revisão Cochrane²⁸⁸ de 10 estudos mostrou que mefloquina superou o placebo e apresentou efeitos adversos que limitam sua aceitabilidade.

Cloroquina é usada na profilaxia da infecção causada por todos os tipos de *Plasmodium*, exceto a determinada por *Plasmodium falciparum* a ela resistente. Em áreas de resistência à cloroquina, como a floresta amazônica, indica-se mefloquina. Tratamento de malária é feito com cloroquina, sempre que o *Plasmodium* seja a ela sensível.

Doxiciclina faz parte de esquemas de associações com antimaláricos.

Primaquina serve ao tratamento supressivo que busca eliminar o ciclo eritrocítico dos parasitas, evitando manifestações clínicas. Outros antimaláricos não eliminam *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae* do organismo. Para evitar recidiva após a saída da zona endêmica, esses plasmódios precisam ser erradicados do fígado. O único antimalárico que aí atua, promovendo cura radical, é primaquina. Na prevenção de recidivas de malária por *Plasmodium vivax*, primaquina mais cloroquina foi mais eficaz que cloroquina isolada. Primaquina precisa ser administrada por 14 dias, mantendo o benefício por seis meses²⁸⁹.

Quinina tem sido preconizada no tratamento de malária grave causada por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina. Derivados de artemisinina têm-se mostrado tão eficazes quanto quinina em ensaios clínicos randomizados. Esses fármacos também são eficazes na malária não-complicada. Em crianças acometidas pelo *Plasmodium falciparum*, a via retal tem sido recomendada, por ser de mais fácil acesso e menos dolorosa que as administrações intramusculares e intravenosas²⁹⁰. Em malária grave²⁸⁴, quinina por vias intravenosa e intramuscular apresentou resultados similares.

A comparação entre alta dose inicial e início de tratamento sem dose de ataque não mostrou diferença significativa sobre mortalidade, mas reduziu o tempo de desaparecimento de febre e parasitas. A dose de ataque associou-se a surdez parcial transitória. Artesunato intravenoso provavelmente é mais eficaz que quinina, e arteméter oferece resultados similares, na redução de mortalidade em malária grave²⁸⁴.

ARTEMÉTER

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 5.6.2.2

Apresentação

- Solução injetável 80 mg/mL.

Indicações^{1, 5, 8}

- Malária grave por *Plasmodium falciparum*, incluindo forma cerebral, em área resistente a sulfato de quinina.

Contra-indicações^{1, 5, 8}

- Hipersensibilidade a compostos derivados de artemisinina.
- Primeiro trimestre da gravidez.

Precauções^{1, 5, 8, 291}

- Pode prejudicar a capacidade de realizar atividades que exijam atenção, como operar máquinas e dirigir veículos.
- Cautela em pacientes portadores de doença cardiovascular e insuficiências renal e hepática.
- Não deve ser utilizado em situações diferentes das indicadas, para que não se desenvolva resistência adquirida com *Plasmodium falciparum*.
- Não deve ser usado em profilaxia devido a meia-vida curta e indefinida segurança em indivíduos saudáveis, além de evidência de pouca eficácia em monoterapia.
- Usar com cautela em gestantes e crianças com menos de 5 anos de idade.
- Não deve ser usado para profilaxia.

Esquemas de administração^{5, 8}

Adultos e crianças acima de 6 meses

Malária por Plasmodium falciparum, de moderada a grave, incluindo malária cerebral

- Dose de ataque: 3,2 mg/kg, seguida de doses diárias de 1,6 mg/kg, por via intramuscular, até quando o paciente possa iniciar terapia oral, ou por no máximo 7 dias.
- Acrescenta-se dose oral única de 15 a 25 mg/kg de mefloquina para obtenção de cura radical.
- No caso da administração de pequenos volumes em crianças, sugere-se o uso de seringas de 1 mL para assegurar a dose correta.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6, 8}

- Pico de concentração plasmática: 2 a 6 horas (intramuscular).
- Início do efeito clínico: redução de parasitemia e febre após 24 a 48 horas do início do tratamento.
- Meia-vida: 4 a 11 horas.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo).
- Excreção: urinária.

Efeitos adversos^{1, 5, 6, 8}

- Dor no local da injeção intramuscular.
- Reações alérgicas.
- Cefaléia, náusea, vertigens, zumbidos.
- Vômito, dor abdominal, diarreia.
- Aumento transitório da temperatura corporal após redução da parasitemia.
- Cardiotoxicidade com uso de altas doses, com bradicardia ou taquicardia supraventricular.
- Redução da contagem de reticulócitos e neutrófilos.
- Aumento de níveis de enzimas hepáticas.

Interações medicamentosas ^{5, 8}

- Associação com mefloquina aumenta a eficácia e reduz a resistência potencial, evitando a recidiva.
- Associação com lumefantrina (em doses fixas) é sinérgica e útil em áreas de grande resistência do plasmódio.

Orientação aos pacientes ¹

- Alertar que a tontura provocada pelo medicamento pode impedir o desenvolvimento de atividades que exijam atenção como, por exemplo, operar máquinas e dirigir veículos.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Estocar à temperatura ambiente, em frasco escuro hermeticamente fechado.
- Mantém atividade por tempo longo nessas condições.

ARTESUNATO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Renome 2006: item 5.6.2.2**Apresentações**

- Comprimido 50 mg.
- Pó para solução injetável 60 mg.

Indicações ^{1, 8}

- Malária não-complicada por *Plasmodium falciparum* multirresistente.
- Malária grave, incluindo forma cerebral, por *Plasmodium falciparum*.
- Malária por *Plasmodium falciparum* em segundo e terceiro trimestres de gravidez, com clindamicina.

Contra-indicações ^{1, 5, 8}

- Hipersensibilidade a derivados da artemisina.
- Primeiro trimestre da gravidez.

Precauções ^{1, 5, 6, 8}

- É usado em combinação com outros antimaláricos por ter eficácia incompleta quando em monoterapia.
- Há risco de recrudescência se utilizado isoladamente.
- Pode induzir supressão de medula óssea.
- Pode prejudicar a capacidade de realizar atividades que exijam atenção, como operar máquinas e dirigir veículos.
- Cautela em pacientes portadores de doença cardiovascular, neurológica, betatalassemia, insuficiências renal e hepática ou com história de convulsão.
- Não deve ser utilizado em situações diferentes das indicadas, para que não se desenvolva resistência adquirida com *Plasmodium falciparum*.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 4-6, 8}**Adultos e crianças com mais de 5 meses***Malária não-complicada por Plasmodium falciparum multirresistente*

- Dar 4 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, por 3 dias, seguidos de 25 mg/kg/dia de mefloquina, por via oral (3º dia).
- A mefloquina deve ser administrada 12 horas após a dose de artesunato.

Malária grave, incluindo malária cerebral, por Plasmodium falciparum

- Iniciar com 2 mg/kg, por vias intravenosa ou intramuscular, seguidos de 1 mg/kg, a cada 12 horas até a terapia oral ser possível; a terapia oral deve ser continuada até completar 7 dias.
- Seguir com 25 mg/kg/dia de cloridrato de mefloquina, por via oral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Pico de concentração plasmática: em minutos.

Antiinfectantes

- Início do efeito clínico: redução da parasitemia e da febre após 24 a 48 horas do início do tratamento.
- Meia-vida plasmática: 1 a 2 horas.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: diidroartemisinina, responsável pela maior parte dos efeitos antimaláricos *in vivo*).
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1, 5, 6, 8}

- Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia.
- Cefaléia, vertigem, zumbido, convulsões, disfunção cerebelar.
- Bradicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau (quando administrado via intravenosa), alterações ao eletrocardiograma: prolongamento do intervalo QT.
- *Rash* cutâneo.
- Diminuição de reticulócitos e neutrófilos (pode ser limitante de dose).
- Perda de cabelos.
- Elevação de enzimas hepáticas.
- Reação anafilática.
- Dor no local da injeção intramuscular.
- Aumento transitório da temperatura corporal após redução da parasitemia.

Interações medicamentosas ^{6, 8}

- Agentes que prolonguem o intervalo QT, tais como determinados antiarrítmicos e antidepressivos tricíclicos, devem ser evitados.
- A associação com doxiciclina aumenta o percentual de cura e representa alternativa segura no tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* multirresistente.
- Mefloquina, amodiaquina e sulfadoxima com pirimetamina são sinérgicas com artesunato no tratamento de malária não-complicada por *Plasmodium falciparum*.
- Artesunato com doxiciclina ou clindamicina são associações cabíveis quando ocorre falha de resposta dentro de 14 dias do início do tratamento com esquema precedente.

Orientações aos pacientes ¹

- Alertar que a tontura provocada pelo medicamento pode impedir o desenvolvimento de atividades que exijam atenção como, por exemplo, operar máquinas e dirigir veículos.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 8}

- A solução injetável deve ser diluída em bicarbonato de sódio 5%; após pode ser adicionada à glicose 5% ou soro fisiológico até obter o volume de administração desejado.
- Deve ser conservado em frasco escuro, hermeticamente fechado, em lugar seco.

CLORIDRATO DE CLINDAMICINA

(ver página 217)

CLORIDRATO DE DOXICICLINA

(ver página 219)

CLORIDRATO DE MEFLOQUINA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 5.6.2.2

Apresentação

- Comprimido 250 mg.

Indicações^{1, 4, 8}

- Tratamento de malária não-complicada por *Plasmodium falciparum* multirresistente, sempre em combinação com outros antimaláricos.
- Profilaxia de malária em viajantes para áreas endêmicas com alto risco de *Plasmodium falciparum* multirresistente.

Contra-indicações^{1, 5, 8}

- Pacientes com histórico de doenças neuropsiquiátricas, incluindo depressão e convulsão.
- Hipersensibilidade à mefloquina ou à quinina.

Precauções^{1, 5, 6, 8}

- Cautela em pacientes com comprometimento hepático ou distúrbios da condução cardíaca.
- Não usar para profilaxia em pacientes com insuficiência hepática grave e epilepsia.
- Não é recomendada para crianças com menos de 3 meses de idade.
- Evitar utilizar durante a amamentação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 6}

Adultos e crianças

Tratamento de malária não-complicada por Plasmodium falciparum multirresistente

- De 20 a 25 mg/kg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas, por 2 a 3 dias.
- Dose máxima: 1.500 mg.

Profilaxia de malária em viajantes para áreas endêmicas com alto risco de Plasmodium falciparum multirresistente

- Adultos: 250 mg, por via oral, uma vez por semana.
- Crianças com mais de 5 kg: 5 mg/kg, por via oral, uma vez por semana.
- A profilaxia deve começar 1 a 3 semanas antes da viagem e continuar por 4 semanas após a última exposição.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4-6, 8}

- Pico de concentração plasmática: 2 a 12 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar, fecal e renal (Concentrações subterapêuticas podem persistir no sangue por até alguns meses.).

Efeitos adversos^{1, 5, 6, 8}

- Náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, diarreia.
- Ataxia, cefaléia, insônia e sonhos anormais.
- Eritema multiforme, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson.
- Distúrbios da condução cardíaca (bloqueio atrioventricular).
- Encefalopatia.
- Trombocitopenia, leucopenia.
- Neuropatias motoras e sensoriais, tremor, distúrbios visuais, convulsões, ansiedade, depressão, idéias suicidas, confusão, alucinação, ataques de pânico, instabilidade emocional, agressão, agitação e psicoses.
- Rash cutâneo, prurido, urticária, alopecia.
- Fraqueza muscular, mialgia.
- Distúrbios de função hepática.

Interações medicamentosas^{6, 8}

- Halofantrina não deve ser utilizada junto ou após mefloquina, pelo potencial de induzir arritmia cardíaca.
- Agentes que prolongam o intervalo QT: antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos.
- Com cloroquina e quinina há risco aumentado de convulsão.
- Ampicilina e tetraciclina podem aumentar a concentração plasmática de mefloquina.

Orientações aos pacientes^{1, 4, 5}

- Orientar para ingerir com alimentos.
- Orientar para repetir a dose se houver vômito após a ingestão.
- Alertar para a necessidade de notificar efeitos adversos, para que sejam dados antimaláricos alternativos.
- Orientar para evitar tarefas que necessitem de habilidade e atenção, tais como dirigir e operar máquinas por até 3 semanas após o uso.
- Orientar viajantes sobre a importância de evitar picadas de mosquitos, usar a profilaxia regularmente e buscar consultar imediatamente se surgirem sintomas da doença no período de 3 meses a um ano da exposição.

Aspectos farmacêuticos^{5, 8}

- Deve ser mantido à temperatura entre 15 e 30 °C, ao abrigo de luz, ar e umidade.

ATENÇÃO: profilaxia de malária em viajantes para áreas endêmicas deve ser recomendada de acordo com o risco de infecção. Avaliar relação risco-benefício.

DIFOSFATO DE CLOROQUINA E SULFATO DE CLOROQUINA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 5.6.2.2

Apresentações

Difosfato de Cloroquina

- Comprimido 250 mg (equivalente a 150 mg cloroquina).
- Comprimido 83,2 mg (equivalente a 50 mg cloroquina).

Sulfato de Cloroquina

- Solução injetável 50 mg/mL.

Indicações^{1, 4, 8}

- Tratamento de malária por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium falciparum* em zonas de não-resistência.

Contra-indicações^{5, 7, 8}

- Hipersensibilidade à cloroquina.
- Alterações de retina em utilização prévia do medicamento.
- Tratamento de malária por *Plasmodium falciparum* em zonas onde haja resistência ao medicamento.

Precauções^{1, 4, 6-8}

- A administração parenteral é recomendada quando o paciente não pode ingerir medicamentos ou quando não se dispõe de quinidina ou quinina.
- Disfunção renal (ver apêndice D).
- Pode precipitar crise miastênica e agravar psoríase.
- Cautela em pacientes com distúrbios gastrintestinais graves, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, disfunção hepática, alterações neurológicas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ⁸

Adultos e crianças

Via oral

- No primeiro dia: 10 mg/kg, em dose única; nos dois dias subsequentes: 7,5 mg/kg, por via oral, em uma dose única.
- Dose total em três dias: 1.500 mg.

Via parenteral

- Dose inicial de 10 mg/kg, em infusão intravenosa, durante período não inferior a 4 horas.
- Em seguida, convém administrar 5mg/kg, em infusão intravenosa a cada oito horas, até alcançar dose total de 25 mg/kg.
- As infusões devem ser suspensas assim que o paciente tiver condições de tomar cloroquina por via oral.
- Também pode ser administrada por injeção intramuscular ou subcutânea, em doses de 2,5 mg/kg a cada 4 horas ou de 3,5 mg/kg a cada seis horas, até alcançar dose total de 25 mg/kg.

Tratamento para infecções por *Plasmodium malariae*, segundo a faixa etária (crianças)

Idade	1º dia (comp.)	2º dia (comp.)	3º dia (comp.)
Menos de 6 meses	1/4	1/4	1/4
6-11 meses	1/2	1/2	1/2
1 a 2 anos	1	1/2	1/2
3 a 6 anos	1	1	1
7 a 11 anos	2	1 1/2	1 1/2
12 a 14 anos	3	2	2

Observações

- O ciclo de três dias é suficiente para eliminar a infecção por *Plasmodium malariae*.
- Em infecção por *Plasmodium vivax*, acrescenta-se primaquina, na dose oral de 0,25 mg/kg/dia, durante 7 dias.
- Não se administra primaquina a crianças com menos de 6 meses e gestantes.
- No pós-parto, administram-se cloroquina (3 dias) e primaquina (7 dias), se a puérpera não estiver amamentando.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ⁶⁻⁸

- Cefaléia.
- Erupção cutânea, prurido.
- Náusea, vômito, diarreia.
- Psicose, agitação, mudança de personalidade, convulsão.
- Anemia, agranulocitose reversível, trombocitopenia, neutropenia.
- Hepatite.
- Queratopatia ou retinopatia.
- Perda e despigmentação dos cabelos, fotossensibilidade.
- Zumbidos, hipoacusia.
- Neuropatia, miopatia.
- Toxicidade cardiovascular (em infusão intravenosa rápida ou uso de doses elevadas).

Interações medicamentosas^{1, 4-6}

- Uso concomitante com halofantrina aumenta o potencial de indução de arritmia cardíaca.
- Aumento de efeito/toxicidade de cloroquina: ampicilina, cimetidina, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, mefloquina.
- Redução de efeito de cloroquina: antiácidos, caolim, praziquantel.
- Cloroquina aumento efeitos de: ciclosporina, digoxina, penicilamina.
- Cloroquina antagoniza efeitos antiepilépticos da carbamazepina ou valproato de sódio.

Orientações aos pacientes⁸

- Orientar para evitar exposição excessiva ao sol.
- Orientar para ingerir o fármaco após as refeições.

Aspectos farmacêuticos⁸

- O teor referido corresponde a cloroquina base.
- Manter ao abrigo de ar e luz, à temperatura entre 15 e 30 °C.
- Na utilização do sulfato de cloroquina, há perda pequena em recipientes plásticos, comprometendo a dose.
- Preparo de formulação pediátrica líquida, na concentração de 20 mg/mL, a partir do cloridrato injetável incorporado a xarope simples (estabilidade de cerca de 60 horas).
- Preparo de suspensão pediátrica na concentração de 10 mg/mL a partir de comprimidos de fosfato de cloroquina:
 - pulverizar o equivalente a 600 mg de cloroquina base (após remoção do revestimento, se houver);
 - formar pasta com água destilada e incorporar pequeno volume de xarope flavorizado;
 - transferir para proveta graduada, completando até 60 mL com o xarope;
 - verter para frasco âmbar e agitar vigorosamente.
- Esta preparação é estável por 4 semanas, se armazenada sob refrigeração (+ 4 °C) ou à temperatura até 29 °C.

ATENÇÃO: a administração intravenosa deve ser muito lenta para evitar risco de colapso cardiovascular fatal. Se o estado do paciente piorar com o tratamento com cloroquina, deve-se suspeitar de resistência.

DIFOSFATO DE PRIMAQUINA

Leticia Figueira Freitas e Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: itens 5.4 e 5.6.2.2

Apresentação

- Comprimidos de 5 mg e 15 mg.

Indicações^{1, 4-6}

- Malária (causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium falciparum*).
- Pneumocistose em pacientes com aids.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 6, 8}

- Gravidez (ver apêndice A).
- Condições que predisõem a agranulocitose (artrite reumatóide ativa, lúpus eritematoso sistêmico).
- Crianças menores de 6 meses.
- Hipersensibilidade a primaquina.

Precauções ^{1, 4-6, 8}

- Lactação (ver apêndice B).
- Realizar controle semanal de contagem de células sangüíneas.
- Suspender o tratamento se ocorrer metemoglobinemia ou hemólise.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4-6, 8}**Adultos**

Tratamento de malária por Plasmodium vivax e Plasmodium ovale (tratamento de 3 dias com cloroquina e 7 dias com primaquina)

- Dar 15 mg/dia, por via oral, durante 7 dias.

Tratamento gametocítico de Plasmodium falciparum

- De 30 a 45 mg, por via oral, como dose única.

Tratamento de pneumocistose

- De 15 a 30 mg, por vias oral ou intravenosa, uma vez ao dia, em combinação com clindamicina (1.200 a 3600 mg/dia), ou
- 30 mg/dia, por via oral, em combinação com 600 mg de clindamicina, por via intravenosa, 4 vezes/dia, ou
- 300 a 450 mg, por via oral, 4 vezes/dia, por 3 semanas.

Crianças

Tratamento de malária por Plasmodium vivax e Plasmodium ovale (tratamento de 3 dias com cloroquina e 7 dias com primaquina)

- Dar 250 microgramas/kg/dia, por via oral, durante 7 dias.

Tratamento gametocítico de Plasmodium falciparum

- De 500 a 750 microgramas/kg, por via oral, como dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 8}

- Pico de concentração plasmática: 1 a 3 horas.
- Meia-vida de eliminação: 3,7 a 7,4 horas, 22 a 30 horas (metabólito ativo).
- Metabolismo: fígado (o metabólito carboxiprimaquina acumula-se no plasma com doses repetidas e é responsável pela toxicidade).
- Excreção: urina em 24 horas (1 a 10% do fármaco inalterado).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6, 8}

- Dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia.
- Metemoglobinemia, anemia hemolítica aguda.
- Cianose.
- Icterícia.
- Hemoglobinúria.
- Agranulocitose, granulocitopenia, leucopenia ou leucocitose, anemia.
- Hipertensão, arritmias cardíacas.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4-6, 8}

- Aumento do efeito/toxicidade de primaquina: mepacrina, proguanil.
- Redução de efeito de primaquina: compostos com alumínio ou magnésio.
- Evitar uso concomitante com arteméter/lumefantrina.
- Com aurotioglicose pode aumentar o risco de induzir discrasias no sangue.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 8}

- Orientar para ingerir o medicamento durante as refeições para evitar ou diminuir a irritação gástrica.
- Orientar para interromper o tratamento e notificar em caso de fraqueza, palidez e escurecimento pronunciado da urina.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Armazenar em recipiente bem fechado, protegido da luz, preferencialmente entre 15 e 30 °C.

ATENÇÃO: em mulheres grávidas, o uso de primaquina leva a mais alta taxa de mortalidade e morbidade que em outros adultos, por isto é contra-indicado.

SULFATO DE QUININA E DICLORIDRATO DE QUININA

Letícia Figueira Freitas e Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 5.6.2.2

Apresentações

- Sulfato de quinina: comprimido de 325 mg.
- Dicloridrato de quinina: solução injetável de 24 mg/mL.

Indicação^{1, 8}

- Tratamento de malária causada por *Plasmodium falciparum* multirresistente ou resistente a cloroquina.

Contra-indicações^{1, 5, 6, 8}

- Hipersensibilidade a quinina e quinidina.
- Hemoglobinúria.
- Miastenia grave.
- Neurite óptica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Precauções^{1, 5, 6, 8}

- Cautela em pacientes com fibrilação atrial, bloqueio cardíaco, história de asma, hipoglicemia.
- Monitorar concentração de eletrólitos e glicose no sangue durante uso intravenoso.
- Evitar o uso em pacientes que apresentam deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase pelo risco de hemólise, cujo surgimento determina suspensão do fármaco.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Pode causar hepatotoxicidade.
- Ocorre sensibilidade cruzada com quinidina.
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração^{1, 8}

Adultos

Tratamento de malária causada por Plasmodium falciparum

Via oral

- Dar 600 mg, a cada 8 horas, durante 3, 7 ou 10 dias.

Via intravenosa

- Dar 20 mg/kg, por injeção intravenosa, seguidos de 10 mg/kg, em infusão intravenosa, durante 4 horas, a cada 8 horas.

Crianças

Tratamento de malária causada por Plasmodium falciparum

Via oral

- Dar 10 mg/kg, a cada 8 horas, durante 3, 7 ou 10 dias.

Via intravenosa:

- Dar 20 mg/kg, por injeção intravenosa, seguidos de 10 mg/kg, em infusão intravenosa durante 4 horas, a cada 12 horas.

Observações

- A duração do tratamento depende da susceptibilidade local do *Plasmodium falciparum* e da adição de outros antimaláricos.
- A dose inicial deve ser dividida para pacientes que receberam quinina ou mefloquina nas 12-24 horas anteriores.

- A infusão intravenosa deve ser feita durante 4 horas, com monitoramento de pressão arterial e frequência cardíaca. Se ocorrerem arritmias, reduzir a velocidade de infusão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6, 8}

- Quinina é rapidamente e quase completamente absorvida na região gastrintestinal e distribuída amplamente para os tecidos do corpo.
- Biodisponibilidade oral: 76% a 88%.
- Quinina atravessa a placenta; passa em pequenas quantidades para o líquido cefalorraquidiano e é distribuída no leite materno.
- Pico de concentração plasmática com administração via oral de 1 a 3 horas e venosa de 3 dias. Pacientes com insuficiência renal apresentam um tempo maior para alcançar o pico de concentração plasmática do que pacientes normais. A via oral apresenta maior rapidez de absorção que a via intramuscular. Por via intravenosa, rapidamente atingem-se concentrações elevadas, mas com uma queda rápida, chegando praticamente aos níveis obtidos com a via oral, que é considerada a via de administração preferencial.
- Ligação às proteínas plasmáticas de 93% a 95%.
- A meia-vida de eliminação varia de aproximadamente 4,1 a 11,1 horas em indivíduos saudáveis, mas pode ser prolongada em pacientes com malária.
- Excreção renal de 12% a 30%. É metabolizada no fígado e rapidamente excretada majoritariamente pela urina. A excreção é aumentada em urina ácida.

Efeitos adversos ^{1, 5, 6, 8}

- *Rash* cutâneo.
- Hipoglicemia, principalmente após administração parenteral.
- Disfagia, dor epigástrica, náusea, vômito.
- Cefaléia.
- Cinchonismo (zumbidos, cefaléia, visão turva, cegueira temporária, acuidade auditiva alterada, náusea, diarreia, pele quente e corada, *rashes* cutâneos, confusão).
- Coagulação intravascular disseminada.
- Doença isquêmica do coração.
- Hepatotoxicidade.
- Ototoxicidade.
- Angioedema, erupções pruriginosas, urticariformes ou eritematosas, hemorragia subcutânea ou submucosa, asma.
- Insuficiência renal (resultando em falência renal aguda e anúria), síndrome urêmica hemolítica, nefrite intersticial.
- Trombocitopenia, hipoprotrombinemia.

Interações medicamentosas ^{1, 5, 8}

- Aumento de efeito de quinina: ranolazina, aurotioglicose, astemizol.
- Redução de efeito de quinina: rifapentina.
- Quinidina aumenta efeito de: digoxina, mefloquina.
- Quinidina reduz efeito de ciclosporina.

Orientações aos pacientes ^{1, 5, 8}

- Orientar para evitar antiácidos contendo alumínio.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Manter comprimido e solução injetável protegidos de luz e à temperatura entre 15 e 30 °C.
- O diluente adequado é solução de glicose a 5%.

ATENÇÃO: a quinina é muito tóxica em superdosagem, requerendo atenção médica imediata. A correção se faz por indução de vômito, lavagem gástrica e administração de carvão ativado. A administração por via intravenosa deve ser lenta para evitar o risco de hipotensão grave, colapso respiratório e tromboflebite.

5.5.2.3 Medicamentos contra toxoplasmose e adjuvantes

A maioria das infecções causadas por *Toxoplasma gondii* são autolimitadas, não requerendo tratamento. Exceções são comprometimento ocular e infecção em pacientes imunodeprimidos. Outro aspecto a considerar é o comprometimento encefálico em pacientes aidéticos. Não há consenso sobre a melhor estratégia de controle da toxoplasmose congênita. Não há estudos randomizados sobre tratamento de toxoplasmose em gestantes e recém-nascidos com toxoplasmose congênita. Atovaquona parece ser o medicamento mais promissor²⁹². Afirma-se que o tratamento de toxoplasmose durante a gravidez reduz em 60% a chance de infecção do feto, mas revisão sistemática não identificou nenhum estudo comparativo útil para discernir se há eficácia do tratamento da toxoplasmose em gestantes²⁹³. A prevenção primária da infecção congênita consiste em detectá-la e preveni-la no feto, e a secundária objetiva reduzir a gravidade das seqüelas. Recém-nascidos com infecção devem ser tratados, mesmo que assintomáticos, pois séries de casos com controles históricos demonstraram redução de complicações. O impacto de medicamentos preventivos não está definido pela falta de evidências²⁹⁴. Associações de medicamentos mostram-se mais eficazes do que monoterapias. No entanto, há resultados controversos e muitos efeitos adversos, sugerindo que não sejam condutas efetivas. A decisão de tratar toxoplasmose ocular deve ser tomada pelo oftalmologista frente a sinais de gravidade, como diminuição de acuidade visual, lesões maculares ou peripapilares, entre outras. Lesões pequenas e periféricas podem não ser tratadas em pacientes imunocompetentes. Revisão sistemática não evidenciou a utilidade do tratamento rotineiro com antimicrobianos em retinocoroidite, recomendando a realização de ensaios clínicos randomizados²⁹⁵.

Clindamicina produz bons resultados em infecção com comprometimento ocular. Corticóides sistêmicos são associados quando há comprometimento de mácula, nervo óptico e banda papilomacular.

Espiramicina é medicamento restrito para tratamento de toxoplasmose no primeiro trimestre da gravidez para prevenir a transmissão ao feto. Espiramicina não ultrapassa eficazmente a placenta. Pequenas coortes compararam espiramicina isolada, pirimetamina mais sulfadiazina ou a combinação dos dois tratamentos *versus* não-tratamento. Em cinco estudos, o tratamento materno reduziu as taxas de infecção fetal em comparação a não-tratamento ($P < 0.01$). Nos outros quatro estudos, não houve redução significativa da infecção fetal. Não se demonstraram diferenças entre os tratamentos. Ambos demonstraram boa tolerabilidade e não se observaram efeitos teratogênicos²⁹⁶.

Folinato de cálcio é medicamento coadjuvante que corrige o risco de supressão da medula óssea.

Primetamina com sulfadiazina ou clindamicina mostra-se igualmente efetiva. Está contra-indicada nos três primeiros meses.

Sulfadiazina com pirimetamina constitui o tratamento padrão, acompanhada de ácido fólico. Cerca de 80% dos pacientes que toleram a associação têm evolução favorável. Em recém-nascidos utilizam-se pirimetamina e sulfadiazina acompanhadas de ácido fólico pelo período de um ano, havendo divergência quanto a doses. A sulfa acarreta risco de *kernicterus* no neonato e deve ser evitada no terceiro trimestre da gravidez.

CLORIDRATO DE CLINDAMICINA E FOSFATO DE CLINDAMICINA

(ver página 217)

ESPIRAMICINA

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 5.6.2.3

Apresentação

- Comprimido 500 mg.

Indicação^{4,6,8}

- Toxoplasmose ativa no primeiro e terceiro trimestres da gravidez como prevenção de toxoplasmose congênita.

Contra-indicação^{4,5,8}

- Hipersensibilidade à espiramicina.

Precauções^{4,5,8,297}

- O tratamento na gestante deve ser iniciado imediatamente após diagnóstico de infecção por *Toxoplasma gondii*.
- Se infecção fetal for diagnosticada, pirimetamina, sulfadiazina e folinato de cálcio poderão ser administrados à mãe depois das primeiras 12-14 semanas da gravidez e ao recém-nascido no período pós-natal.
- Há hipersensibilidade cruzada com macrolídeos.
- A avaliação de risco-benefício deverá ser considerada quando a gestante apresentar obstrução biliar ou comprometimento hepático.
- Comprometimento hepático (ver apêndice C).
- Cautela em gestantes com insuficiência renal, problemas gastrintestinais e doenças cardiovasculares.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{5,8}

Tratamento de toxoplasmose ativa na gravidez

- Dar 1 g, por via oral, a cada 8 horas, durante toda a gravidez.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Meia-vida: 5,5 a 8 horas.
- Pico de concentração plasmática: 3 a 4 horas.

Efeitos adversos⁴⁻⁶

- Incidência acima de 10%: diarreia, náusea, vômito, anorexia, disfagia, dor abdominal, colite espástica e dor epigástrica.
- Incidência de 1%: rash cutâneo (urticiforme, prurítico, maculopapular).
- Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, parada cardíaca (raro).
- Vasculite (raro).
- Leucopenia; trombocitopenia (raro).
- Hepatite colestática (raro).

Interações medicamentosas^{4,5}

- Aumento de efeito/toxicidade de espiramicina: amiodarona, amitriptilina, amoxapina, astemizol, claritromicina, dolasetrona, doxepina, droperidol, enflurano, fluconazol, fluoxetina, haloperidol, halotano, imipramina, isoflurano, nortriptilina, risperidona, sulfametoxazol, trimetoprima.
- Redução de efeito de espiramicina: carbidopa + levodopa.
- Espiramicina aumenta o risco de ergotismo com uso simultâneo de derivados do ergot.
- Espiramicina aumenta ou prolonga os efeitos depressores de fentanila.

Orientações às pacientes^{4,8}

- Orientar para ingerir com estômago vazio, isto é, 2 horas antes ou 3 horas após as refeições.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Manter ao abrigo do ar e à temperatura de 15 a 30 °C.

FOLINATO DE CÁLCIO

(ver página 139)

PIRIMETAMINA

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 5.6.2.3

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicação^{1, 8}

- Tratamento de toxoplasmose, em combinação com sulfadiazina ou clindamicina e folinato de cálcio.

Contra-indicações^{1, 4-6, 8}

- Primeiro e último trimestres de gravidez.
- Insuficiências hepática e renal.
- Hipersensibilidade a pirimetamina ou componente da formulação.
- Anemia megaloblástica ou outras deficiências de ácido fólico.

Precauções^{1, 4, 6}

- Altas doses de pirimetamina ocasionam deficiência de ácido fólico; esta deve ser corrigida com a suplementação de folinato de cálcio que protege contra a toxicidade medular.
- Monitorar contagem de células sangüíneas, especialmente em tratamento com altas doses.
- Cautela com outras causas de deficiência de ácido fólico, como alcoolismo e síndrome de má-absorção, e histórico de convulsões.
- Avaliar risco-benefício da amamentação durante o tratamento de toxoplasmose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 4, 5, 8}

Adultos

- De 50 a 75 mg, por via oral, uma vez ao dia, em combinação com 1 a 4 g/dia de sulfadiazina, durante 1 a 3 semanas. A dose deve ser reduzida à metade para cada medicamento e continuada por 4 a 5 semanas.
Pacientes com HIV/aids e outras imunodeficiências
- Dose de ataque: 200 mg, por via oral, seguidos de 50 a 75 mg, uma vez ao dia, em combinação com sulfadiazina (1 a 1,5 g, por via oral, a cada 6 horas) ou clindamicina (600 mg, por via oral, a cada 6 horas), por 4 a 6 semanas. Adicionar folinato de cálcio (10 a 15 mg, por via oral, diariamente, durante o mesmo período).
- Dose supressiva: 25 a 50 mg/dia, por via oral, uma vez ao dia, em combinação com sulfadiazina (2 a 4 g/dia), por longos períodos.

Gestantes (no 2º trimestre)

- Dar 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 3 a 4 semanas.

Neonatos e crianças

- De 0,5 a 1 mg/kg/dia, por via oral, uma vez ao dia, por 4 semanas (sem manifestação da doença) ou 6 a 12 meses (com manifestação da doença), em combinação com sulfadiazina (100 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias).
- Na manutenção, a dose mais baixa é recomendada.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Pico de concentração plasmática: 2 a 6 horas.
- Meia-vida: 80 a 95 horas (adultos) e 64 horas (crianças).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e leite materno.

Efeitos adversos^{1, 4-6, 8}

- Anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia.
- Nefrotoxicidade.
- Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica (raros), *rash* cutâneo, urticária, doença do soro, dermatite exfoliativa, hepatite.

Interações medicamentosas^{4, 8}

- Aumento de efeito/toxicidade de pirimetamina: outros antifólicos (sulfametoxazol-trimetoprima, metotrexato).
- Zidovudina, aurotioglicose, lorazepam, dapsona, sulfadiazina (nefrotoxicidade em 40% dos pacientes imunocomprometidos).

Orientações aos pacientes^{4, 8}

- Orientar para a ingestão do medicamento durante as refeições, se surgirem sinais de irritação gástrica.
- Orientar para notificar se surgirem erupções cutâneas.
- Orientar para a manutenção de adequada higiene oral.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- Manter o medicamento em locais secos, ao abrigo da luz e com temperatura entre 15 a 25 °C.

ATENÇÃO: administrar ácido fólico (5 a 10 mg/dia) durante tratamento com pirimetamina. Interromper uso de pirimetamina na presença de *rash* cutâneo, dor de garganta, palidez, púrpura e glossite.

SULFADIAZINA

(ver página 202)

5.5.2.4 Medicamentos contra tripanossomíase

O tratamento medicamentoso não produz resultados marcantes. Nifurtimox mostra-se eficaz na fase aguda, reduzindo intensidade e duração de sintomas, sem impedir positividade sorológica. Seu uso é dificultado pelos efeitos adversos. Benznidazol é alternativa de eficácia similar e melhor tolerabilidade. Anteriormente não se recomendava tratamento de pacientes com comprometimento anatômico. A aparente melhor evolução de alguns casos tratados por longo prazo e a identificação de parasitas em lesões crônicas levaram à recomendação de manter o tratamento nestes pacientes com um dos fármacos referidos. As lesões crônicas da doença de Chagas estão sendo encaradas como decorrentes da parasitemia e não mais de uma reação autoimune, como anteriormente aventado. Há somente cinco ensaios clínicos de mediana qualidade testando o efeito de tripanosomicidas em estágios precoces de doença crônica, os quais mostram resultados parasitológicos promissores que necessitam confirmação²⁹⁸. Há demonstração experimental de que a terapia com células-tronco possa ser particularmente eficaz em formas crônicas.

Benznidazol em comparação a placebo determinou negatividade de soro-conversão e xenodiagnóstico e redução dos títulos de anticorpos em escolares. Outros agentes testados não demonstraram efeito significativo. Faltam ensaios clínicos que incluam desfechos clínicos²⁹⁸.

BENZNIDAZOL

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 5.6.2.4

Apresentação

- Comprimido 100 mg.

Indicação^{1, 8}

- Tripanossomíase americana ou doença de Chagas.

Contra-indicações^{1, 8}

- Primeiro trimestre da gravidez.
- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções¹

- Cautela em pacientes com insuficiências hepática, renal ou hematológica.
- Interromper o tratamento se surgirem erupções graves, acompanhadas por febre e púrpura.
- Interromper o tratamento caso sejam observadas parestesia e neurite periférica relacionadas com a dose.

Esquemas de administração^{1, 6, 8}

Adultos

- De 5 a 7 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas tomadas por dia, durante 60 dias.

Crianças até 12 anos

- Dar 10 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas tomadas por dia, durante 60 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 8}

- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 10 a 13 horas.

Efeitos adversos^{1, 5, 6, 8}

- Erupções graves, acompanhadas de febre e púrpura.
- Prurido e dermatite alérgica.
- Náusea, vômitos, dor abdominal, perda de peso.
- Parestesia, neuropatia periférica, mialgia, fraqueza.
- Leucopenia, agranulocitose.
- Cefaléia, alterações psíquicas, excitabilidade do sistema nervoso central.

Interações medicamentosas⁸

- Álcool etílico.

Orientações aos pacientes⁸

- Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas ou preparações que contenham álcool (elixires, xaropes, tônicos) durante o tratamento.
- Orientar para ingerir o medicamento durante as refeições para reduzir o risco de irritação gástrica.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Os comprimidos devem ser mantidos à temperatura de 15 a 30 °C, ao abrigo de luz e umidade.

5.5.2.5 Medicamentos contra leishmaníase

A leishmaníase cutânea frequentemente cura espontaneamente, mas lesões extensas requerem tratamento. Este também está indicado em leishmaníase visceral.

Anfotericina B é alternativa de tratamento na falha clínica de antimônio. Pode também ser a ele associada.

Antimoniato de meglumina é composto de antimônio pentavalente disponível no Brasil e constitui o medicamento de escolha na leishmaníase visceral. A forma mucocutânea responde menos bem. Há freqüente recorrência.

Pentamidina é alternativa de tratamento na falha clínica de antimônio. Embora a resposta inicial seja boa, a taxa de recidiva é muito alta. Associa-se a efeitos adversos graves.

ANFOTERICINA B

(ver página 252)

ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 5.6.2.5

Apresentação

- Solução injetável 300 mg/mL (85 ou 81 mg antimônio/mL).

Indicação^{1, 4, 5, 8}

- Leishmaníase.

Contra-indicações^{1, 4, 5, 8}

- Insuficiência renal grave.
- Doença cardíaca.
- Hipersensibilidade a compostos antimoniais.
- Hepatopatias.

Precauções^{4-6, 8, 9, 299}

- Insuficiência cardíaca e renal (ver apêndice D).
- Cautela em pacientes com pneumonia, tuberculose e alterações eletrocardiográficas.
- Não recomendado para crianças menores de 18 meses.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 4-6, 8}

Adultos e crianças

Leishmaníase visceral (Calazar)

- Dar 20 mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, por 20 a 28 dias. Essa dose pode ser repetida ou continuada dependendo da evolução do paciente.

Leishmaníase cutânea

- De 10 a 20 mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, por no mínimo 4 semanas. Em caso de recidiva deve-se continuar o tratamento com pentamidina.

Lesões nodulares iniciais

- De 1 a 3 mL da solução, em injeção intralesional, repetida uma ou duas vezes, a intervalos de 1 a 2 dias.

Leishmaniose cutânea difusa

- Dar 20 mg/dia, por via intramuscular profunda, uma vez ao dia, por alguns meses após melhora clínica.

Leishmaniose mucocutânea

- Dar 20 mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, por no mínimo 4 semanas. Em caso de recidiva, repetir o tratamento por 8 semanas. Caso o tratamento não seja efetivo, tratar com pentamidina ou anfotericina B.

Observações

- A dose máxima diária não deve ultrapassar 4 ampolas. Doses superiores a 3 ampolas devem ser fracionadas em 2 aplicações.
- A dose deve ser ajustada em caso de insuficiência renal.

- Recomenda-se a continuação do tratamento por duas semanas após a cura parasitológica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Absorção rápida após injeção intramuscular.
- Meia-vida de eliminação bifásica: 2 horas e 76 horas.
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: renal (maior que 90%).
- Acumula-se no cabelo, o que pode servir para monitoramento durante o tratamento.

Efeitos adversos ^{1, 4, 5, 8}

- Cardiotoxicidade (alterações ao eletrocardiograma: aumento do espaço QT, distúrbios da repolarização ventricular, inversão da onda T).
- Náusea, vômito, dor abdominal, pancreatite, hepatotoxicidade, aumento de enzimas hepáticas.
- Febre, anorexia, dor de cabeça, vertigem.
- Dispnéia, tosse.
- Nefrotoxicidade.
- *Rash* cutâneo, reação anafilática, edema facial, suor, rubor.
- Leucopenia.
- Letargia, mialgia, artralgia, dor no local da injeção intramuscular.
- Sangramento nasal.

Interações medicamentosas ^{1, 4, 5}

- Álcool pode potencializar o risco de hepatotoxicidade.
- Agentes que prolonguem o intervalo QT, tais como antiarrítmicos e antidepressivos tricíclicos, podem aumentar o risco de arritmia.

Orientações aos pacientes ^{1, 4, 5}

- Orientar para adoção preferencial de dieta rica em proteína durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Manter ao abrigo de luz e à temperatura de 15 a 30 °C.
- A solução pode deteriorar-se com o tempo.
- A solução resiste ao calor e pode sofrer esterilização em autoclave.

ATENÇÃO: a dose preconizada é sempre expressa em antimônio pentavalente. Outras formas de antimônio (p.ex. trivalente) por serem mais tóxicas não têm o mesmo esquema de administração. A injeção intramuscular é dolorosa e deve ser administrada lentamente.

ISETIONATO DE PENTAMIDINA

(ver página 264)

5.5.2.6 Medicamentos contra filaríase

Filariose por *Wuchereria bancrofti* existente no Brasil é menos responsiva a dietilcarbamazina, o tratamento ativo anteriormente disponível. O fármaco não tem efeito na fase crônica (elefantíase), quando a doença é mais comumente diagnosticada. Ivermectina apresenta-se como nova alternativa (ver item 5.5.1, páginas 295).

CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA

(ver página 297)

IVERMECTINA

(ver página 299)

5.6 Anti-sépticos, desinfetantes e esterilizantes

Álcool etílico é usado como anti-séptico e desinfetante. A concentração ideal é de 70%. Estudos demonstram equivalência e até superioridade da higienização com álcool comparada à lavagem de mãos com sabão comum ou com alguns tipos de anti-sépticos degermantes. A anti-sepsia das mãos realizada por simples fricção com álcool diminui as contagens microbianas e a transmissão de microorganismos, com conseqüente queda nas taxas de infecções hospitalares. Além disso, apresenta boa tolerabilidade, tendo aceitação, adesão e aumento de frequência de higienização pelos profissionais³⁰⁰. Ensaio clínico randomizado mostrou redução das contagens microbianas das mãos de 49,6% e 88,2%, quando utilizados sabão comum e solução alcoólica (contendo 75% de propanol), respectivamente. Além disso, 72% dos profissionais demonstraram boa aceitação ao álcool, após duas semanas de uso³⁰¹. Outro estudo avaliou as reduções microbianas em mãos contaminadas com *Acinetobacter baumannii* oriundas de quatro regimes de higienização das mãos: sabão comum, álcool etílico 70%, PVPI 10% e clorexidina 4%. As reduções foram significativamente maiores com o uso de álcool e PVPI. É usado como desinfetante de superfícies, termômetros, estetoscópios e artigos que não toleram outros tipos de desinfecção ou esterilização^{300, 302}. Suas vantagens são baixa toxicidade, ação rápida e baixo custo.

Clorexidina é usado como anti-séptico na lavagem das mãos e na anti-sepsia bucal. Comparação entre clorexidina e triclosana demonstrou melhores reduções microbianas com a primeira^{303, 304}. Entretanto, quando avaliada a atividade antimicrobiana de acordo com diferentes microorganismos, foi verificada maior ação de clorexidina contra Gram-negativos. Comparações entre clorexidina e polivinil-pirrolidona-iodo (PVPI) geralmente demonstram superioridade do primeiro anti-séptico. Entretanto, esses resultados se equivalem quando ambos se apresentam em formulações alcoólicas e associados à fricção³⁰⁵. Estudo demonstrou ser clorexidina em formulação alcoólica mais eficaz em comparação com álcool etílico e álcool isopropílico³⁰⁶.

Glutaral é desinfetante para artigos metálicos, plásticos e de borracha, lentes, hemodialisadores e endoscópios. Tem baixa corrosividade, mas necessita enxágue exaustivo. Desinfecção se faz por imersão durante 20 minutos e esterilização, por imersão durante 8 horas. Apresenta toxicidades cutânea e inalatória. É considerado tóxico para profissional, paciente e meio ambiente. Seu descarte no esgoto pode causar toxicidade aquática³⁰⁰. Em virtude dessa importante toxicidade, aumentando o risco ocupacional dos profissionais que o manipulam, a *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) norte-americana recomenda a utilização de outras alternativas sempre que possível³⁰⁷. Alternativas para substituição de glutaraldeído seriam orto-ftaldeído (OPA) e ácido peracético (ácido acético + peróxido de hidrogênio)³⁰⁸. Apesar de esse ter custo direto mais elevado se comparado com outros desinfetantes, há vantagem econômica quando são levados em consideração os custos indiretos.

Hipoclorito de sódio é desinfetante usado em superfícies, artigos não-metálicos e tratamento de água. A desinfecção se faz por imersão em 30 minutos. Suas vantagens são baixo custo e ação rápida. Apresenta ação corrosiva sobre metais e inatividade em presença de matéria orgânica. Como anti-séptico, é usado no tratamento de canais radiculares dos dentes.

Iodopovidona é anti-séptico tópico de uso freqüente. Estudo avaliou as reduções microbianas em mãos contaminadas com *Acinetobacter baumannii* oriundas de quatro regimes de higienização das mãos: sabão comum, álcool etílico 70%, iodopovidona 10% e clorexidina 4%. As reduções foram significa-

tivamente maiores com o uso de álcool e iodopovidona³⁰⁹. A comparação entre lavagem de mãos com sabão comum, sabão contendo iodopovidona 10% ou clorexidina a 4% e fricção com solução alcoólica (propanol 75%) demonstrou melhores resultados com os sabões contendo anti-séptico e a fricção com álcool. As reduções microbianas foram crescentes com sabões contendo iodopovidona e clorexidina e o uso de álcool³¹⁰. Comparações entre clorexidina e iodopovidona geralmente demonstram superioridade do primeiro anti-séptico. Entretanto, esses resultados se equivalem quando ambos se apresentam em formulações alcoólicas e associados à fricção³¹¹.

Permanganato de potássio é usado como anti-séptico, em banhos, para alívio sintomático de lesões cutâneas disseminadas e pruriginosas.

ÁLCOOL ETÍLICO

Leticia Figueira Freitas e Gabriela Costa Chaves

Na Renome 2006: item 5.7

Apresentação

- Solução 70% m/V.

Indicação¹

- Anti-séptico de pele e mãos antes de injeção, punção venosa ou procedimento cirúrgico.
- Desinfetante de superfícies e equipamentos.
- Prevenção de infecção em cordão umbilical.

Contra-indicação¹

- Lesões e ferimentos abertos.

Precauções¹

- Queimaduras graves podem ocorrer na pele se o álcool for aplicado em conjunto com procedimentos diatérmicos (que envolvem geração de calor no tecido, por meio de corrente elétrica).

Esquemas de administração¹

- Aplica-se solução não-diluída, sob fricção, para anti-sepsia de mãos sem sujidade e outras áreas cutâneas.
- Como desinfetante, aplica-se álcool sobre superfícies, equipamentos fixos e artigos que não toleram outros tipos de desinfecção ou esterilização.

Efeitos adversos^{1,6}

- Ressecamento, descamação, ardência e irritabilidade cutâneas, somente em aplicações freqüentes.

Interações medicamentosas^{1,5}

- Soluções etanólicas com iodopovidona e clorexidina proporcionam efeito germicida aumentado.

Aspectos farmacêuticos^{1,5}

- Líquido inflamável.
- Preparo deve ser ajustado com alcoômetro, para garantir a concentração desejada.
- É vedada a manipulação das soluções prontas para uso, seja por meio de diluições ou misturas com outros produtos ou veículos, salvo por instrução explícita do fabricante. O não cumprimento dessas instruções coloca em risco a eficácia e efetividade dos produtos.

GLICONATO DE CLOREXIDINA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: itens 5.7 e 18.2

Apresentações

- Solução degermante 2% a 4%.
- Solução bucal 0,12%.

Indicação¹

- Anti-séptico bucal e de pele.

Contra-indicações^{4, 5, 8}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Anti-sepsia ocular.

Precauções^{1-6, 8}

- Utilizar somente em indivíduos com mais de 18 anos de idade, pois segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.
- Evitar uso cutâneo em preparação pré-operatória de cirurgias de cabeça e face.
- Evitar contato com olhos, ouvidos, boca e tecidos nervosos, exceto para a solução bucal.
- Soluções aquosas são suscetíveis à contaminação microbiana.
- Soluções alcoólicas são inflamáveis.
- Há risco de contaminação das soluções com bactérias Gram negativas.
- Seringas e agulhas que foram imersas em soluções degermantes de clorexidina devem ser prévia e completamente limpas com água ou soro fisiológico e esterilizadas antes do uso.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração:^{2-6, 8}

Adultos

Anti-sepsia bucal

- 15 mL da solução bucal 0,12% não diluída, em bochechos de 30 segundos, cerca de 30 minutos após a escovação. Não deglutir a solução. Não beber ou comer por 2-3 horas após o uso.

Gengivite

- 15 mL de solução bucal a 0,12%, em bochechos de 30 segundos, 2 vezes ao dia, após escovação e uso de fio dental.

Estomatite por uso de dentadura

- Enxaguar a dentadura na solução bucal a 0,12% durante 1-2 minutos, 2 vezes ao dia; bochechar durante 30 segundos, 2 vezes ao dia, ou escovar a gengiva e a dentadura 2 vezes ao dia com a solução bucal a 0,12%.

Anti-sepsia cutânea

- Lavar com água a área a ser limpa; após aplicar o mínimo necessário da solução degermante a 4% para cobrir a área, limpar suavemente e enxaguar novamente com água.

Anti-sepsia da pele no pré-operatório

- Aplicar a solução degermante a 4% e esfregar por pelo menos 2 minutos, secar com toalha esterilizada e repetir o processo por mais 2 minutos.

Anti-sepsia da pele antes da inserção de cateteres intravasculares

- Aplicar a solução degermante a 2% e esfregar por pelo menos 2 minutos, secar com toalha esterilizada e repetir o processo por mais 2 minutos.

Limpeza das mãos de cirurgões

- Aplicar nas mãos 5 mL da solução degermante a 4%, esfregar durante 3 minutos, enxaguar completamente com água morna, repetir o processo e secar.

Limpeza das mãos de auxiliares

- Lavar com 5 mL da solução degermante a 4%, durante 15 segundos, enxaguar e secar.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Absorção (oral e tópica): mínima.
- Metabolismo: mínimo.
- Excreção: fecal (90%) e urinária (menos de 1%).

Efeitos adversos ¹⁻⁵

- Irritação ocular.
- Ototoxicidade (se instilado diretamente no ouvido).
- Alteração no paladar, aumento de tártaro nos dentes, manchas em dentes, mucosa bucal, língua, obturações e dentaduras.
- Hipersensibilidade cutânea, gengival e da língua (raras).
- Intumescimento de glândulas parótidas.

Interações medicamentosas ⁶

- Apresenta excelente ação residual, especialmente com a adição de álcool.

Orientações aos pacientes ⁴⁻⁶

- Alertar para o surgimento de sabor amargo residual.
- Orientar para não lavar a boca imediatamente após o uso da clorexidina, devido à possível ocorrência de aumento do sabor desagradável e redução da eficácia do medicamento.
- Orientar para a adoção do uso de creme dental antitártaro e fio dental para prevenir a formação de manchas e tártaro nos dentes.
- Orientar para estabelecer um intervalo de 30 minutos entre o uso de clorexidina e de creme dental, devido à incompatibilidade da clorexidina com surfactantes como laurilsulfato de sódio.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 8}

- Conservar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados, ao abrigo de luz, calor e umidade. Não congelar.

GLUTARAL

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 5.7**Apresentação**

- Solução 2%.

Indicação ^{1, 6, 8}

- Desinfecção ou esterilização de materiais (artigos metálicos, plásticos, borrachas, lentes, hemodialisadores, endoscópios).

Contra-indicação ^{1, 6, 8}

- Desinfecção de superfícies.

Precauções ^{1, 6, 8}

- Pode causar irritação em pele e mucosas. Evitar contato e inalação.
- Materiais porosos (como látex), inadequadamente enxaguados, podem reter o glutaral e provocar problemas no trato gastrointestinal.

Esquema de uso ^{1, 6, 8}

- Limpar os materiais antes de colocá-los em solução; glutaral não penetra em matéria orgânica (sangue, saliva, pus, gordura, etc.) e cristaliza tais resíduos, tornando mais difícil sua remoção.
- Secar previamente os materiais.
- Pode haver risco de corrosão quando se misturam instrumentos de aço com outros materiais, metálicos ou não.
- Utilizar máscara com filtro de carvão ativado e luvas no manuseio da solução.

Desinfecção

- Imersão dos instrumentos limpos e secos, de 10-30 minutos até 3 horas. Enxaguar exaustivamente com água estéril ou álcool após desinfecção. Secar os materiais com compressa estéril.

Esterilização

- Imersão total dos instrumentos limpos e secos por até 10 horas (o tempo de imersão pode variar para cada tipo de material). Enxaguar exaustivamente com água estéril ou álcool após desinfecção. Secar os materiais com compressa estéril.

Efeitos adversos ^{1, 6, 8}

- Decorrentes de exposição ocupacional: náuseas, vômito, dor de cabeça, obstrução das vias aéreas, asma, rinite, irritação nos olhos, dermatite de contato.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 6, 8}

- Exala vapores irritantes.
- Manter, antes e depois de preparado, preferencialmente a 25 °C. A temperatura máxima de armazenamento não deve exceder 40 °C.
- Após preparo, manter em recipientes de vidro ou plástico, fechados e protegidos da luz, identificando o prazo de validade (se 14 ou 28 dias, a depender do fabricante).
- Faixa de pH adequada encontra-se entre 7,5 e 8,5. No caso de alterações, descartar a solução, mesmo dentro do prazo de validade.

ATENÇÃO: é vedada a manipulação das soluções prontas para uso, seja por meio de diluições ou por meio de misturas com outros produtos ou com veículos utilizados na preparação das formulações originais, como água, álcool etílico, etc. Esses equívocos colocam em risco a eficácia dos produtos. O produto polimeriza-se ao ar, depositando fina camada de difícil remoção sobre os materiais. É, por isto, inadequado para uso sobre superfícies.

HIPOCLORITO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 5.7

Apresentação

- Solução 10 mg cloro/mL (1% de cloro ativo).

Indicações ⁸

- Desinfecção de superfícies.
- Desinfecção de artigos não-metálicos, de berçários e lactários.
- Tratamento da água.

Precauções ^{6, 8}

- Cuidado especial deve ser tomado quando da utilização de soluções concentradas pelo risco de queimaduras nos olhos.
- Ação corrosiva para metais.
- Inatividade em presença de matéria orgânica.
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquema de uso ^{1, 8}

Desinfecção de superfícies

- Utilizar a solução a 1% e aguardar durante 10 minutos.

Desinfecção de artigos

- Utilizar a solução a 0,02% (200 ppm), e aguardar durante 30-60 minutos, dependendo do tipo de material e de onde está situado.



6 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO MANEJO DAS NEOPLASIAS .

333

6.1	Antineoplásicos	333
6.1.1	Alquilantes	333
	ciclofosfamida	334
	clorambucila	340
	dacarbazina	342
	ifosfamida	344
	melfalana	346
6.1.2	Antimetabólitos	347
	citarabina	348
	cladribina	350
	fluoruracila	352
	mercaptopurina	354
	metotrexato de sódio	355
	tioguanina	355
6.1.3	Alcalóides e outros produtos naturais.	356
	docetaxel	357
	etoposídeo	360
	paclitaxel	362
	sulfato de vimblastina	365
	sulfato de vincristina	367
	teniposídeo	369
6.1.4	Antibióticos	371
	cloridrato de daunorrubicina	371
	cloridrato de doxorrubicina	374
	cloridrato de idarrubicina	376
	dactinomicina	378
	sulfato de bleomicina	380
6.1.5	Compostos de platina	383
	carboplatina	383
	cisplatina	385
6.1.6	Outros agentes citotóxicos	389
	asparaginase	389
	hidroxiuréia	391
6.2	Terapia hormonal	393
6.2.1	Progestógeno	393
	acetato de megestrol	394
6.2.2	Análogo de hormônios liberadores de gonadotrofina	395
	acetato de leuprorrelina	395
6.2.3	Antiestrógenos	397
	citrato de tamoxifeno	398
6.2.4	Inibidor enzimático	399
	anastrozol	399
6.3	Adjuvantes da terapêutica antineoplásica	400
	cloridrato de ondansetrona	402
	dexametasona	403
	filgrastim	404
	folinato de cálcio	405
	fosfato dissódico de dexametasona	405
	fosfato sódico de prednisolona	405
	mesna	405
	pamidronato dissódico	406
	prednisona	408

Interações medicamentosas ^{6, 8}

- Jamais deve ser misturada a soluções de ácidos fortes ou amônia.

Aspectos farmacêuticos ^{6, 8}

- Usar as soluções preparadas até 7 dias após.
- Estocar ao abrigo de luz e à temperatura máxima de 20 °C, em frascos bem fechados.
- A atividade antimicrobiana dos hipocloritos é rapidamente reduzida na presença de material orgânico, mas é maior em pH ácido.
- A estabilidade do hipoclorito de sódio aumenta com o pH; soluções de pH 10 ou maior são mais estáveis.
- O hipoclorito é um forte oxidante e deve ser mantido longe de substâncias redutoras sob pena de fogo ou explosão.
- Seu uso em metais, mármore e plásticos pode promover a corrosão dos mesmos.

ATENÇÃO: em caso de ingestão acidental, recomenda-se tratamento sintomático, incluindo ingestão de água, leite ou outro agente demulcente. Caso haja reação cutânea ou ocular, lavar com água em abundância.

IODOPOVIDONA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 5.7

Apresentações

- Solução alcoólica 10% (1% de iodo ativo).
- Solução aquosa 10% (1% de iodo ativo).
- Solução degermante 10% (1% de iodo ativo).

Indicações ^{1, 6, 8}

- Anti-sepsia da pele intacta em pré-operatório e em feridas cirúrgicas ou não-cirúrgicas.
- Prevenção de infecção em presença de sonda vesical.

Contra-indicações ^{1, 5, 8}

- Hipersensibilidade a iodopovidona ou iodo.
- Queimaduras (especialmente se a área corporal atingida for acima de 20%).

Precauções ^{1, 5, 6, 8}

- Evitar uso prolongado em neonatos pela possibilidade de significativa absorção transcutânea de iodo, interferindo com metabolismo e função tireoidianos.
- As soluções anti-sépticas iodadas podem contaminar-se com bacilos Gram-negativos.
- Pacientes com distúrbios de tireóide.
- Pacientes em uso de lítio.
- Insuficiência renal ou hepática.
- Evitar o uso ao redor dos olhos.
- Pode manchar pele e mucosas, além de tecidos e materiais, transitoriamente.
- Não devem ser utilizadas em materiais não-resistentes à oxidação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de uso ^{1, 8}

Para a limpeza de ferimentos

- A solução aquosa ou alcoólica deve ser aplicada diretamente na área afetada, 2 a 3 vezes ao dia.

No pré-operatório

- A solução degermante deve ser usada na pele limpa. O local próximo à incisão deve ser coberto com a solução e seco com gaze estéril.
- Desinfecção de superfícies (equipamentos metálicos, macas, camas, colchões, materiais de cozinha e bancadas) e artigos (ampolas, vidros, termômetros, estetoscópios, otoscópios e laringoscópios).
- Soluções a 1% devem ser aplicadas por meio de fricção.

Efeitos adversos ^{1, 5}

- Irritação local, prurido e ardência.
- Dermatite de contato alérgica, eritema cutâneo, iododermia.
- Hipernatremia, acidose metabólica.
- Necrose gastrointestinal, peritonite, neutropenia.
- Hepatotoxicidade.
- Tonteira.
- Falência renal.
- Pode interferir em testes de função de tireóide, hipertireoidismo, hipotireoidismo.

Interações ^{5, 6}

- A mistura de iodopovidona com peróxido de hidrogênio já foi relatada como causadora de explosão.
- Poderoso oxidante, pode interferir no resultado de exames de urina que utilizam fitas diagnósticas.

Orientações aos pacientes ⁸

- Alertar sobre a possibilidade de manchar pele e mucosas transitoriamente.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 8}

- Os produtos à base de iodopovidona não devem ser expostos ao ar, luz ou calor (manter à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C).
- Não deve ser aquecido antes do uso a não ser que haja alguma determinação do fabricante. Com o aquecimento pode haver decréscimo da concentração de iodo causada pela reação com o oxigênio do ar.

ATENÇÃO: os efeitos sistêmicos estão relacionados à aplicação em feridas ou queimaduras extensas.

PERMANGANATO DE POTÁSSIO

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: itens 5.7 e 18.2

Apresentações

- Pó ou comprimido 100 mg.

Indicações ¹

- A solução diluída (1:10.000) é utilizada em limpeza da pele, tratamento de eczema exudativo, úlceras e ferimentos cutâneos.

Precauções ^{1-3, 8}

- É irritante para membranas mucosas.
- Evitar curativos oclusivos.

Esquemas de administração ^{1-3, 6, 8}

Adultos e crianças

- Preparar uma solução aquosa concentrada a 0,1% (1:1.000), dissolvendo 100 mg de permanganato de potássio em 100 mL de água filtrada ou fervida; diluir 100 mL da solução concentrada para 1,0 Litro (1:10), obtendo-se uma solução a 0,01% (1:10.000).

Antiinfectantes

- Aplicar a solução a 0,01%, na forma de banhos ou compressas, 2 a 3 vezes ao dia.
- O tratamento deve ser suspenso quando a pele torna-se seca ou quando cessa a exsudação.

Efeitos adversos¹⁻³

- Irritação local.
- Tingimento da pele.

Orientações aos pacientes⁸

- Esclarecer que a solução diluída apresenta coloração rosa-clara.
- Orientar que a solução de permanganato de potássio pode manchar roupas e utensílios.
- Alertar que a solução é destinada somente ao uso sobre a pele.
- Reforçar que a solução só deve ser usada até a cura das lesões.

Aspectos farmacêuticos^{6, 8}

- Incompatibilidades: iodetos, agentes redutores e diversas substâncias orgânicas.
- Deve ser mantido afastado de agentes redutores potentes, como glicerina, por exemplo, devido a risco de fagulha, fogo ou explosão.
- Os comprimidos devem estar acondicionados em laminado de alumínio. O produto deve ser mantido à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, ao abrigo de luz, ar e calor.

ATENÇÃO: envenenamento por ingestão da solução de permanganato de potássio pode causar manchas marrons em boca e garganta, faringite, disfagia, dor abdominal, diarreia e vômito. A ingestão de cristais secos, comprimidos ou da solução concentrada causa edema ou necrose na boca, laringe, trato gastrointestinal e trato respiratório superior. Em casos graves, pode-se desenvolver síndrome de dificuldade respiratória aguda, coagulopatia, hipotensão, metemoglobinemia, necrose hepática, pancreatite e falência renal aguda. A dose fatal é de cerca de 10 g, com morte resultante de edema faríngeo e colapso cardiovascular, podendo ocorrer falência múltipla de órgãos. A inalação de permanganato de potássio causa inflamação na garganta, tosse e respiração ofegante. Tratamento: sintomático. Recomenda-se cautelosa diluição com grande quantidade de água ou leite. Contaminações em olhos e pele devem ser lavadas abundantemente. Não devem ser feitas neutralização ou êmese.

6 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO MANEJO DAS NEOPLASIAS

Lenita Wannmacher

6.1 Antineoplásicos

Não é com facilidade que se fundamenta o uso de antineoplásicos pelo paradigma da medicina baseada em evidência. As dificuldades metodológicas são inúmeras. Assim, é mais comum o relato de respostas a protocolos clínicos (estudos observacionais) do que a realização de amplos ensaios clínicos randomizados. Com frequência a tomada de decisão provém de estudos de pequeno porte³¹². Esta constatação se torna mais preocupante por se tratar de uma área em que constantemente novos medicamentos estão sendo testados, em sua maioria correspondendo a produtos oriundos da biotecnologia, como vacinas, anticorpos monoclonais e imunomoduladores³¹³. Na literatura, predominam ensaios de fases II e III, patrocinados pelos fabricantes, além de estudos que só aparecem como resumos em congressos. A quimioterapia antineoplásica é complexa, predominando as associações de agentes de diferentes classes farmacológicas com a finalidade de atuar em diferentes fases do ciclo celular. Como as células neoplásicas apresentam resistência a alguns agentes, na dependência do estadiamento e da localização tumoral, são comuns os protocolos com múltiplos agentes, testados em diversos tipos de neoplasias. Contrariamente ao princípio da não duplicação – critério de essencialidade – aqui se multiplicaram agentes muito similares entre si. Até porque esse é um campo onde não se encontram evidências sólidas de eficácia e segurança. A quimioterapia oncológica se subdivide em adjuvante (após tratamento cirúrgico e/ou radioterápico), neoadjuvante (antes do tratamento cirúrgico ou radioterápico definitivo), paliativa e curativa. Quimioterapia de indução é administrada em neoplasias avançadas, podendo ser paliativa, aumentar a sobrevida ou ser curativa. Os desfechos clínicos buscados englobam sobrevida (tratamento curativo), qualidade de vida, morbidade (tratamento paliativo), impedimento de disseminação (metástases) e recorrências (tratamento adjuvante). Além dos agentes citostáticos, a terapia do câncer ainda conta com medicamentos coadjuvantes e fármacos que exercem efeito corretivo em relação à toxicidade dos citostáticos. Fatores decisivos na escolha do tratamento são diagnóstico histológico da doença, localização tumoral, estadiamento da doença, sua história natural e resposta particular à quimioterapia e resistência tumoral (primária ou adquirida). Importante limitação ao tratamento é o perfil de toxicidade desses agentes. Há outros fatores prognósticos específicos a cada caso, tais como genética, hereditariedade, dieta, exposição ambiental etc. A avaliação clínica geral do paciente, incluindo idade e doenças concomitantes, também é decisiva na determinação da estratégia de tratamento.

6.1.1 Alquilantes

Dividem-se em cinco classes químicas: mostardas nitrogenadas (clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, estramustina e melfalana); etileniminas (tiotepa, alretamina); alquilsulfonatos (bussulfano, treossulfano); nitrosurêias (carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina) e triazenos (dacarbazina, temozolomida). A resistência aos agentes alquilantes se desenvolve

rapidamente quando usados em monoterapia. Deprimem a imunidade humoral e celular, sendo usados em várias doenças autoimunes.

Ciclofosfamida é usada em terapia adjuvante de câncer de mama e tratamento de metástases, em associação com metotrexato e fluoruracila (esquema CMF); neoplasias hematológicas (leucemias linfóides, linfomas, doença de Hodgkin e mieloma múltiplo), carcinoma de ovário, câncer de mama (com metotrexato ou doxorrubicina e fluoruracila), neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma de pulmão de pequenas células, carcinomas de bexiga, endométrio, rabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing; regimes de condicionamento para transplante de medula óssea, por suas propriedades imunossupressoras potentes, prevenindo a rejeição do enxerto; doenças não-neoplásicas, como vasculites necrosantes sistêmicas e granulomatose de Wegener. Em linfoma de Burkitt, a monoterapia com ciclofosfamida induziu remissões completas e curas presumíveis.

Ifosfamida é usada no tratamento de uma variedade de tumores sólidos, incluindo os de colo de útero, pulmões, ovário, testículos e timo, bem como em sarcomas de adultos e crianças e linfomas, principalmente como terapia de salvamento em linfomas não-Hodgkin, agressivos e muito agressivos (grau intermediário e alto). Consta dos seguintes protocolos: MINE (mitoxantrona + ifosfamida + etoposídeo)³¹⁴; ICE (ifosfamida + carboplatina + etoposídeo)³¹⁵; EPIC (etoposídeo + prednisolona + ifosfamida + carboplatina)³¹⁶. Em leucemia linfoblástica aguda (células pré-B e T) de alto e muito alto risco, é utilizada como bloco de consolidação em combinação com citarabina³¹⁷ e também no protocolo BFM 86 para pacientes pediátricos. Ifosfamida ainda pode ser usada como alternativa à ciclofosfamida em linfomas, como o de Burkitt. Também é usada em regimes paliativos no câncer de colo uterino, pulmões, ovários, como segunda linha de tratamento e terapia de salvamento para tumores de testículos e timo, e como adjuvante no tratamento de sarcomas ósseos e rabdomyosarcomas. É o mais neurotóxico dos agentes alquilantes. A toxicidade urinária é minorada com hidratação abundante e uso de mesna³¹⁸.

Clorambucila é usada em leucemia linfocítica crônica, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin, linfoma folicular e macroglobulinemia de Waldenström. A associação de fludarabina com clorambucila induziu expressivas mielossupressão e mielodisplasia em leucemia mielóide aguda (3,5%) em comparação ao uso isolado de fludarabina (0,5%)³¹⁹.

Melfalana é usada no tratamento de mieloma múltiplo, adenocarcinoma de ovário, câncer de mama, neuroblastoma e policitemia vera. Em melanoma e sarcoma de extremidades, pode ser administrado por perfusão arterial regional. Também está indicada em esquemas mioablativos seguidos de reconstituição de células tronco de medula óssea ou sangue periférico. Sua toxicidade é predominantemente hematológica.

Dacarbazina é usada no tratamento de mieloma múltiplo como monoterapia e, em combinação com outros agentes, no tratamento de doença de Hodgkin.

CICLOFOSFAMIDA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2006: itens 6.1.1 e 7.1

Apresentações

- Pó para solução injetável 200 mg e 1 g.
- Comprimido 50 mg.

Indicações^{2, 4, 5}

- Câncer de não-pequenas células de pulmão.
- Câncer de mama.

- Carcinoma ovariano.
- Doença de Hodgkin (estádios III e IV).
- Glomerulonefrite lúpica proliferativa.
- Granulomatose de Wegener.
- Histiocitose maligna.
- Leucemia linfocítica crônica.
- Leucemia mielóide aguda e crônica.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma de células de Mantle (estádios III e IV).
- Linfoma maligno (pequenas e grandes células).
- Linfoma maligno nodular ou difuso (pequenas células).
- Linfoma não-Hodgkin.
- Micose fungóide avançada.
- Mieloma múltiplo.
- Neuroblastoma disseminado.
- Osteossarcoma.
- Rabdomyosarcoma.
- Retinoblastoma.
- Sarcoma de Ewing.
- Síndrome nefrótica (em pacientes não tolerantes a corticosteróides).
- Tumor refratário de células germinativas (previamente a transplante de medula óssea).
- Vasculite cerebral.

Contra-indicações ^{4, 5}

- Hipersensibilidade à ciclofosfamida.
- Mielossupressão grave.

Precauções ^{2, 4, 5}

- O fármaco associa-se a carcinogênese, mutagênese, infertilidade, toxicidade cardíaca, cistite hemorrágica, aumento de infecções, interferência na cicatrização de feridas, leucopenia, trombocitopenia, tumor de medula óssea com infiltração celular.
- Cautela em pacientes com quimioterapia ou radioterapia prévias, insuficiência hepática, adrenalectomia.
- Em insuficiência renal, é necessário o ajuste de dose (ver apêndice D).
- Sensibilidade cruzada com outros alquilantes para risco de reações anafiláticas.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ⁵

Adultos

- Câncer de não-pequenas células de pulmão: metotrexato 80 mg/m²/dia nos dias 1 e 8; ciclofosfamida 800 mg/m² no dia 1; cisplatina 80 mg/m² no dia 1. Repetir o ciclo a cada 3 semanas.
- Câncer de mama: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou ácido fólico 100 mg/m²/dia e fluoruracila 340 mg/m²/dia nos dias de 1 a 3; mitoxantrona 12 mg/m²/dia, por via intravenosa, e ciclofosfamida 600 mg/m²/dia no dia 1; G-CSF nos dias de 5 a 12. Repetir por 3 ciclos; alternativamente, idarrubicina 35 mg/m²/dia, por via oral, no dia 1 e ciclofosfamida 200 mg/m²/dia, por via oral, nos dias de 3 a 6. Repetir o ciclo a cada 4 semanas, ou até uma dose máxima cumulativa de 400 mg/m² de idarrubicina.

- Carcinoma ovariano: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime CAP, ciclofosfamida 600 mg/m², doxorrubicina 40 mg/m², cisplatina 100 mg/m², a cada 4 semanas.
- Doença de Hodgkin (estádios III e IV): (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção; ou regime MOPP, clormetina, vincristina, procarbazina, prednisona.
- Glomerulonefrite lúpica proliferativa: ciclofosfamida 0,5 a 1 g/m² e prednisona para terapia de indução; manutenção com azatioprina 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral.
- Granulomatose de Wegener: terapia de indução ciclofosfamida 2 mg/kg/dia, por via oral, e prednisona 1 mg/kg/dia, por via oral; para manutenção utilizar azatioprina.
- Histiocitose maligna: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime COP-BLAM, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina, doxorrubicina e procarbazina.
- Leucemia linfocítica crônica: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Leucemia mielóide aguda: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Leucemia mielóide crônica: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma de Burkitt: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma maligno (pequenas e grandes células): (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma maligno nodular ou difuso (pequenas células): (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma não-Hodgkin: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime MACOP-B, doxorrubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 350 mg/m², metotre-

xato 400 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², bleomicina 10 U/m², em associação com sulfametoxazol-trimetoprima e prednisona.

- Micose fungóide avançada: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Mieloma múltiplo: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime HiperVAD, ciclofosfamida 300 mg/m², por via intravenosa, a cada 12 horas nos dias de 1 a 6, mesna 600 mg/m²/dia por 3 dias; após 12 horas do final da ciclofosfamida iniciar vincristina 2 mg/m² e doxorubicina 50 mg/m² como infusão intravenosa por 48 horas; repetir vincristina 2 mg/m² por via intravenosa rápida no dia 11; dexametasona 20 mg/m²/dia, por via oral, nos dias de 1 a 5 e nos dias de 11 a 14.
- Neuroblastoma disseminado: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Rbdomiosarcoma: regime VAC, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dactinomicina; a dosagem ótima ainda não foi estabelecida.
- Retinoblastoma: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Regime combinado de ciclofosfamida e doxorubicina, associado ou não a vincristina, ou teniposídeo, ou cisplatina.
- Sarcoma de Ewing: regime VAC, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dactinomicina; a dosagem ótima ainda não foi estabelecida.
- Tumor refratário de células germinativas (previamente ao transplante de medula óssea): ciclo único com carboplatina 1,5 g/m²/dia, etoposídeo 1,2 g/m²/dia e ciclofosfamida 60 a 150 mg/kg/dia.
- Vasculite cerebral: 500 a 2.000 mg/m², por via intravenosa, ou 1 a 2 mg/kg, por via oral, a cada 1-3 meses.

Crianças

- Doença de Hodgkin (estádios III e IV): (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção; ou regime MOPP, clormetina, vincristina, procarbazona, prednisona.
- Glomerulonefrite proliferativa (Lúpus): inicialmente ciclofosfamida 500 a 750 mg/m²/mês, titular a dose mensalmente até o máximo de 1 g/m². Doses menores de prednisona são requeridas para este regime de tratamento.
- Leucemia linfocítica crônica: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Leucemia linfóide aguda: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Leucemia mielóide aguda: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada

7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime CAT, ciclofosfamida 500 mg/m² a cada 12 horas em 6 doses nos dias de 1 a 3, topotecano 1,25 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua nos dias de 2 a 6, citarabina 2 g/m²/dia em infusão intravenosa por 4 horas nos dias de 2 a 6. Repetir o tratamento a cada 3 a 4 semanas.

- Leucemia mielóide crônica: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma de Burkitt: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma de células de Mantle (estádios III e IV): (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma maligno (pequenas e grandes células): (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma maligno nodular ou difuso (pequenas células): (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Linfoma não-Hodgkin: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime LSA2L2, ciclofosfamida, metotrexato intratecal, vincristina, daunorrubicina, prednisona, citarabina, asparaginase, tioguanina, carmustina e hidroxiuréia.
- Míose fungóide avançada: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção.
- Mieloma múltiplo: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime HiperVAD, ciclofosfamida 300 mg/m², por via intravenosa, a cada 12 horas nos dias de 1 a 6, mesna 600 mg/m²/dia por 3 dias; após 12 horas do final da ciclofosfamida iniciar vincristina 2 mg/m² e doxorubicina 50 mg/m² como infusão intravenosa por 48 horas; repetir vincristina 2 mg/m² IV rápida no dia 11; dexametasona 20 mg/m²/dia via oral nos dias de 1 a 5 e nos dias de 11 a 14.
- Neuroblastoma disseminado: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Ou regime MADDOC, clormetina, doxorubicina, cisplatina, dacarbazina, vincristina e ciclofosfamida.

- Osteossarcoma: ciclofosfamida 500 mg/m²/dia IV e etoposídeo 100 mg/m²/dia, por 5 dias.
- Rbdomiosarcoma: regime VAC, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, dactinomicina; a dosagem ótima ainda não foi estabelecida.
- Retinoblastoma: (monoterapia) 40 a 50 mg/kg, por via intravenosa, doses divididas em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg, por via intravenosa, duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia, por via oral, para doses iniciais e manutenção. Regime combinado de ciclofosfamida e doxorubicina, associado ou não a vincristina, ou teniposídeo, ou cisplatina.
- Síndrome nefrótica (em pacientes não tolerantes aos adrenocorticosteróides): 2 mg/kg/dia por 12 semanas.
Reajuste em insuficiência renal
- DCE entre 50-10 mL/minuto: 75% da dose usual.
- DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual.
- DCE superior a 10 mL/minuto: dose usual a cada 12 horas.
- DCE inferior a 10 mL/minuto: dose usual a cada 18-24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Pico de efeito: 1 hora.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (5 a 25% em forma inalterada).
- Meia-vida de eliminação: 3 a 12 horas.

Efeitos adversos ^{4, 5}

- Alopecia.
- Náuseas e vômitos.
- Mielossupressão.
- Leucopenia.
- Acidose metabólica (31%).
- Cistite hemorrágica.
- Nefrotoxicidade (6%).
- Amenorréia, azoospermia, oligozoospermia.
- Cardiomiopatias.
- Pneumonia intersticial.
- Suscetibilidade a infecções.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Necrólise epidérmica tóxica (raro).
- Neurotoxicidade (12%).

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de ciclofosfamida: alopurinol.
- Diminuição de efeito de ciclofosfamida: ciclosporina, nevirapina, ondansetrona.
- O uso concomitante com mesna protege da cistite hemorrágica.
- O uso concomitante de vacinas com vírus vivos pode resultar em aumento do risco de infecção.
- O uso concomitante com tamoxifeno pode resultar em aumento do risco de tromboembolia.
- O uso concomitante com pentostatina pode resultar em cardiotoxicidade.
- O uso concomitante com etanercepte pode resultar no aumento da incidência de tumores sólidos não cutâneos.
- O uso concomitante com trastuzumabe pode resultar no aumento do risco de disfunções cardíacas.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para aumentar abundantemente a ingestão de líquidos.
- Alertar para a possibilidade de ocorrer infertilidade em homens e mulheres.

- Orientar para evitar imunizações sem notificação prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Advertir para adotar cuidado ao usar escova de dentes, fio dental, palito de dentes.
- Alertar para não tocar olhos ou interior do nariz sem lavar previamente as mãos.
- Alertar para cuidado em relação a não se cortar ao usar objetos afiados como barbeadores, cortador de unhas.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- Armazenar comprimidos e frascos de ciclofosfamida em temperaturas entre 15 e 25 °C.
- Não expor a solução a luz e congelamento.
- Para infusão intravenosa, reconstituir o pó com água estéril para injeção (livre de álcool benzílico); a solução permanece estável por 24 horas em temperaturas entre 15 e 30 °C e por 6 dias se mantida sobre refrigeração (2 a 8 °C).
- Para injeção intravenosa direta, reconstituir o pó em solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- Se ao final da dissolução ainda se observar a presença de cristais, a solução deve ser aquecida por 15 minutos em temperaturas de 50 a 60 °C.
- Uma solução oral extemporânea de ciclofosfamida pode ser produzida a partir da quantidade desejada do pó liofilizado para injeção diluído em elixir aromático. A solução permanece estável por 2 semanas se acondicionada em frasco de vidro e mantida sob refrigeração.
- A mistura de ciclofosfamida e mesna é compatível, mas permanece estável por até 24 horas em temperaturas entre 15 e 30 °C.
- Compatível com: diversos antineoplásicos, anfotericina B e lansoprazol.
- Incompatível com: álcool benzílico.

ATENÇÃO: ocorrência de cistite hemorrágica, minorada pelo uso de mesna. Pode determinar mielossupressão grave.

CLORAMBUCILA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 6.1.1

Apresentação

- Comprimido 2 mg.

Indicações ^{2, 4, 5}

- Leucemia linfocítica crônica.
- Linfoma Hodgkin e não-Hodgkin.
- Macroglobulinemia de Waldenström.

Contra-indicação ^{2, 5}

- Hipersensibilidade a clorambucila ou prévia resistência a clorambucila.

Precauções ^{2, 4-6}

- Cautela em pacientes com porfiria aguda. Se o uso for necessário, a excreção urinária de porfobilinogênio deve ser monitorada regularmente. Se houver aumento, o tratamento deve ser interrompido.
- A elevação de ácido úrico pode ser prevenida com hidratação oral adequada, alcalinização da urina e, se necessário, alopurinol.
- Se ocorrerem reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas), substituir clorambucila por ciclofosfamida.
- Monitorar sintomas de mielossupressão e realizar contagens sanguíneas regularmente.

- Evitar o uso ou administrar em doses reduzidas, após pelo menos 4 semanas de radioterapia ou quimioterapia com outros agentes.
- Interromper o tratamento em caso de toxicidade pulmonar.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 4, 5}

Adultos

Leucemia linfocítica crônica

- Inicialmente: 0,15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária.
- Manutenção: 0,1 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária, iniciada 4 semanas após o primeiro curso.
- Esquemas alternativos: 0,4 mg/kg/dia, por via oral, em dose única, bi-semanal ou mensalmente. Aumenta-se em 0,1 mg/kg, por via oral, até controle da linfocitose ou observação de toxicidade.

Linfoma não-Hodgkin

- 0,1-0,2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária, por 3-6 semanas.
- Manutenção: 0,03-0,1 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária.

Observação:

- Na presença de infiltração linfocítica da medula óssea ou quando a mesma se encontrar hipoplásica, a dose de clorambucila não deve exceder 0,1 mg/kg/dia.

Doença de Hodgkin

- 0,1-0,2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária, por 3-6 semanas.
- Manutenção: 0,03-0,1 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária.

Macroglobulinemia de Waldenström

- 6-12 mg, por via oral, em dose única diária, até ocorrer leucopenia; então reduzir para 2-8 mg diários.

Crianças

Leucemia linfocítica crônica, Linfoma não-Hodgkin; Doença de Hodgkin

- 0,1 -0,2 mg/kg (4,5 mg/m²), por via oral, em dose única diária.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6}

- Absorção rápida e completa pelo trato gastrointestinal, prejudicada pela ingestão com alimentos.
- Metabolismo: hepático.

Efeitos adversos⁵

- Anemia, leucopenia, neutropenia (25-33%), pancitopenia, trombocitopenia, leucemia, mielossupressão.
- Eritema multiforme (raro), síndrome de Stevens-Johnson (raro), necrose epidérmica tóxica (raro).
- Hepatotoxicidade.
- Neuropatia periférica, convulsões; alucinações.
- Infertilidade (reversível ou permanente).
- Pneumonite aguda, toxicidade pulmonar.
- Neoplasia maligna secundária.
- Estomatites.

Interações medicamentosas^{2, 5}

- Uso concomitante com clozapina aumenta o risco de agranulocitose.

Orientações ao paciente⁴

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Orientar para não interromper a medicação na presença de náuseas e vômitos.

- Orientar para evitar imunizações, especialmente contra poliovírus, ou contato com pessoas próximas que receberam a vacina. Se for imprescindível, usar máscara de proteção.
- Alertar para a necessidade de tomar cuidado para não se envolver em situações que determinem cortes e machucaduras, ou que exponham olhos e mucosas a infecção.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Armazenar sob refrigeração, em temperaturas entre 2 e 8 °C.
- Os comprimidos de clorambucila mantêm-se estáveis por 1 semana a temperaturas até 30 °C.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: clorambucila pode determinar mielossupressão grave e infertilidade.

DACARBAZINA

César Augusto Braum

Na Renome 2006: item 6.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 200 mg.

Indicações ^{1-6, 13}

- Doença de Hodgkin (em combinação com outros agentes quimioterápicos).
- Melanoma maligno e melanoma metastático.
- Sarcoma de tecidos moles (em combinação com outros agentes quimioterápicos).

Contra-indicação ^{5, 6, 13}

- Hipersensibilidade a dacarbazina.

Precauções ^{1-6, 13}

- Causa depressão da medula óssea.
- Evitar extravasamento.
- Usar antiemético.
- Realizar contagem de eritrócitos, leucócitos e plaquetas a intervalos regulares.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{3, 5, 6, 13}

Adultos

Doença de Hodgkin

- 150 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias, em combinação com outro agente quimioterápico; pode ser repetido a cada 4 semanas.
- Alternativamente: 375 mg/m², por via intravenosa, no 1º dia, em combinação com outro quimioterápico, repetindo a cada 15 dias.

Melanoma maligno e melanoma metastático

- 2-4,5 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 10 dias; pode ser repetido a cada 4 semanas, ou
- 250 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias; pode ser repetido a cada 3 semanas.
- Alternativamente, 850 mg/m², por infusão intravenosa, a cada 3 semanas.

Sarcoma de tecidos moles

- Regime AD: 1.000 mg/m², por infusão intravenosa contínua, em associação com doxorubicina 60 mg/m², misturadas ou administradas separadamente, durante 4 dias, e repetido a cada 21 dias.
- Regime MAID: mesmas doses de dacarbazina e doxorubicina usadas no regime AD, com adição de ifosfamida 6.000 mg/m² e mesna 10.000 mg/m², misturadas ou infundidas separadamente durante 3 (ifosfamida) e 4 dias (mesna). Este regime também pode ser repetido a cada 21 dias.
- Alternativamente: 150-250 mg/m², por infusão intravenosa, diariamente, durante 5 dias, repetindo a cada 3 semanas; ou acrescida de doxorubicina 400-500 mg/m² no 1º e 2º dias, a cada 4 semanas; ou 200 mg/m² em infusão intravenosa contínua por 96 horas.

Observação:

- Injeções reconstituídas com água para injeção (10 mg/mL) podem ser administradas durante 1 a 2 minutos. Para infusão intravenosa, as soluções reconstituídas podem ser diluídas com até 300 mL de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% e administradas durante 15 a 30 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6, 13}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (18% a 63%) e biliar.
- Meia-vida de eliminação: 5 horas (até 7,2 horas em insuficientes hepáticos ou renais).

Efeitos adversos ^{1-6, 13}

- Alterações no eletrocardiograma, hipotensão ortostática, aumento do risco de tromboembolia.
- Alopecia, hiperpigmentação, fotossensibilidade.
- Sensação de dor e queimação no local da injeção.
- Náuseas, vômitos.
- Leucopenia, trombocitopenia, anemia.
- Hemorragia cerebral (rara), trombose hepática venosa (rara), sangramento interno agudo.
- Aumento das transaminases, necrose, hepatite granulomatosa, hepatite aguda.
- Anafilaxia.
- Síndrome tipo resfriado (febre, dores no corpo), fraqueza.
- Polineuropatia, dor de cabeça, convulsões, letargia, visão borrada, anorexia.
- Perda renal de eletrólitos.

Interações medicamentosas ⁴⁻⁶

- Vacinas contendo microorganismos vivos (Bacilo de Calmette-Guérin, rotavírus, rubéola, varicela, febre amarela) em pacientes imunodeprimidos pela quimioterapia podem causar infecções graves e fatais.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar para notificar se for necessário aplicar qualquer vacina.
- Orientar para não utilizar medicamentos que contenham ácido acetilsalicílico.
- Evitar contato com pessoas com doenças contagiosas, devido ao risco de infecções.
- Orientar para utilizar protetor solar devido ao aumento da sensibilidade da pele à radiação.
- Alertar para empregar métodos contraceptivos enquanto estiver utilizando o medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6, 13}

- Os frascos devem ser armazenados no refrigerador (2 a 8 °C) e ao abrigo da luz, permanecendo estáveis por até 4 anos.

- Após reconstituição, as soluções podem ser armazenadas a 4 °C por até 72 horas. À temperatura ambiente e exposto à luz, o medicamento reconstituído é estável por até 8 horas.
- Decomposição da solução reconstituída é detectada pela alteração da cor de amarelo-pálido para rosa.
- Soluções reconstituídas de dacarbazina que são diluídas novamente com 50 a 100 mL de solução de glicose 5% ou salina se mantêm estáveis sob refrigeração e protegidas da luz por até 24 horas. No caso de essas soluções serem armazenadas à temperatura ambiente, são estáveis por 8 horas.
- Incompatibilidades: alopurinol, bicarbonatos, succinato sódico de hidrocortisona, piperacilina sódica, heparina.

IFOSFAMIDA

Larissa Niro

Na Renome 2006: item 6.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações^{2, 4, 5}

- Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin (terapia de salvamento).
- Tumor de Burkitt.
- Câncer de pulmão.
- Leucemia linfocítica aguda e crônica.
- Câncer testicular de células germinativas.
- Câncer de mama metastático.
- Câncer de bexiga.
- Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.
- Carcinoma gástrico, ovariano e pancreático.
- Mieloma múltiplo (indução de terapia prévia ao transplante).
- Câncer avançado de pequenas células de pulmão.

Contra-indicações^{4, 5}

- Hipersensibilidade a ifosfamida ou a mesna.
- Mielossupressão grave.

Precauções^{2, 4, 5}

- Cautela em pacientes com disfunção renal e/ou exposição anterior à cisplatina.
- A ifosfamida pode causar infertilidade em homens e mulheres.
- Tem potencial carcinogênico e mutagênico.
- Induz cistite hemorrágica e manifestações neurológicas que requerem suspensão da terapia.
- Evitar extravasamento e uso de dose total de ifosfamida superior a 49,6-100 g/m² em pacientes pediátricos.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁵

Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin (terapia de salvamento)

- Regime MIME: mitoguazona 500 mg/m²/dia, nos dias 1 e 14, ifosfamida 1 g/m²/dia, nos dias de 1 a 5, metotrexato 30 mg/m²/dia no dia 3, e etoposídeo 100 mg/m²/dia, nos dias de 1 a 3. Os ciclos podem ser repetidos a cada 3 semanas, por até 1 ano.

Tumor de Burkitt

- Regime IVAC: 1,5 g/m²/dia, por via intravenosa, nos dias de 1 a 5, associada a 360 mg/m²/dia de mesna, alternando com regime CODOX-M.

Sarcoma ósseo e de tecido conjuntivo

- Regime MAID: mesna 2,5 g/m²/dia e ifosfamida 2,5 g/m²/dia, em infusão intravenosa por 3 dias, doxorrubicina 20 mg/m²/dia e dacarbazina 300 mg/m² em infusão intravenosa de 24 horas por 3 dias. Dose adicional de mesna é dada no 4º dia.

Câncer testicular de células germinativas

- 1,2 g/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias consecutivos, repetindo a cada 3 semanas, associado a 240 mg/m²/dia de mesna.

Câncer de mama metastático

- 2 g/m²/dia, em infusão intravenosa durante 1 hora, por 3 dias, associada a mitoxantrona 12 mg/m²/dia, no 3º dia.

Câncer de bexiga

- 1,2 g/m²/dia, em infusão intravenosa durante 4 horas nos dias 1 a 4, vincristina 0,9 mg/kg/dia, em infusão intravenosa lenta nos dias 1 e 2, nitrato de gálio 300 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua dos dias 1 a 4, com fator estimulante de colônias de granulócito (G-CSF) 5 microgramas/kg/dia, por via subcutânea, nos dias de 6 a 12.

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

- 1 g/m²/dia nos dias de 1 a 3, em associação com mesna 200 mg/m²/dia, paclitaxel 175 mg/m²/dia e cisplatina 60 mg/m²/dia no dia 1, todos por via intravenosa. Repetir o ciclo a cada 3 a 4 semanas.

Mieloma múltiplo (indução de terapia prévia ao transplante)

- Regime DIME: dexametasona 24 mg, ifosfamida 3 g/m² e epirrubicina 80 mg/m², por via intravenosa, dados em 2 ciclos.
- Regime VIP: etoposídeo 75 mg/m², ifosfamida 1,2 g/m² e cisplatina 20 mg/m² ou carboplatina 300 mg/m² (regime ICE), por via intravenosa.

Observações:

- Infundir a solução de ifosfamida durante 30 minutos no mínimo.
- A solução de ifosfamida é cáustica, exigindo cuidado para não ocorrer extravasamento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida de eliminação: 7 horas.

Efeitos adversos ^{4, 5}

- Alopecia.
- Náuseas e vômitos.
- Mielossupressão.
- Acidose metabólica (31%).
- Cistite hemorrágica, nefrotoxicidade (6%).
- Neurotoxicidade (12%).

Interações medicamentosas ⁵

- Uso concomitante com vacinas com vírus vivo pode resultar em aumento do risco de infecção viral.
- Uso concomitante com varfarina pode resultar em aumento do risco de sangramento.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para aumentar a ingestão líquida diária.
- Orientar para evitar imunizações durante o tratamento.
- Ensinar a detectar surgimento de infecções.
- Orientar para evitar contato com pessoas portadoras de infecções.
- Ensinar cuidado ao usar escova de dentes, fio dental, palito de dentes, objetos cortantes como barbeadores e cortador de unhas, visando evitar sangramento.
- Alertar para não tocar olhos ou interior do nariz sem ter lavado as mãos.

- Orientar para evitar esportes ou outras situações que possam causar trauma e sangramento.

Aspectos farmacêuticos^{5, 6}

- Armazenar frascos em temperaturas entre 15 e 30 °C. Ifosfamida se liquefaz em temperaturas acima de 35 °C.
- Reconstituir o pó com água estéril para injeção (livre de álcool benzílico) para concentração final de 50 mg/mL. Mantida sob refrigeração (2 a 8 °C) a solução é estável por 24 horas.
- A solução reconstituída pode ser diluída com soluções injetáveis de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9%, Ringer lactato ou água para concentração final de 0,6 a 20 mg/mL.
- Ifosfamida é compatível quando misturada em solução com mesna e vários outros antineoplásicos.
- Incompatibilidade: álcool benzílico, cefepima.

ATENÇÃO: cistite hemorrágica pode ser corrigida por mesna. Suspender na presença de sinais de confusão e coma. Ifosfamida pode determinar mielossupressão grave.

MELFALANA

Larissa Niro

Na Renome 2006: item 6.1.1

Apresentação

- Comprimido 2 mg.

Indicações^{4, 5}

- Carcinoma ovariano epitelial não-ressecável.
- Doença de Hodgkin (estádios III e IV).
- Mieloma múltiplo (tratamento paliativo).

Contra-indicações⁵

- Hipersensibilidade a melfalana.
- Resistência prévia a melfalana.

Precauções^{4, 5}

- Produz amenorréia e infertilidade.
- É potencialmente mutagênico, carcinogênico e teratogênico.
- Cautela em pacientes com depressão grave da medula óssea, déficit de função renal ou radioterapia ou quimioterapia prévias.
- Idosos são mais suscetíveis à imunodepressão, pelo que se recomendam menores doses que as dos adultos.
- Reduzir dose ou suspender tratamento se a contagem de leucócitos for inferior a 3.000/mm³ ou de plaquetas for inferior a 100.000/mm³.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{4, 5}

Adultos

Carcinoma epitelial ovariano

- 0,2 mg/kg/dia, por via oral, por 5 dias; repetir a cada 4-5 semanas, dependendo da tolerância hematológica.

Doença de Hodgkin (estádios III e IV)

- Regime BEAM associado a transplante de células tronco hematopoiéticas: 140 mg/m²/dia, por via oral, no dia 3 + carmustina (300 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 7) + etoposídeo (150 mg/m²/dia, por via intravenosa, fracionados a cada 12 horas, nos dias 4 e 7) + citarabina (200 mg/

m²/dia, por via intravenosa, fracionados a cada 12 horas, nos dias 4 a 7). O transplante é feito no dia 0 e acompanhado da administração de filgrastim.

Mieloma múltiplo (tratamento paliativo)

- Monoterapia: 6 mg/dia, por via oral, por 2 a 3 semanas; parar por 1 semana; recomençar com 2 mg/dia, por via oral quando a contagem de leucócitos e plaquetas estiver aumentando.
- Outros regimes: 10 mg/dia, por via oral, por 7 a 10 dias, seguidos de 2 mg/dia, por via oral, como manutenção; ou 0,15 mg/kg/dia, por via oral, por 7 a 10 dias, seguidos de 0,05 mg/kg/dia, por via oral, como manutenção.
- Em combinação: 0,15 mg/kg/dia, por via oral, por 4 a 7 dias, com prednisona (50-60 mg/dia, por via oral); ou 0,25 mg/kg/dia, por via oral, por 4 a 5 dias, com prednisona (50-60 mg/dia, por via oral).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Alimentos reduzem a absorção.
- Pico de concentração sérica: 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1,5 horas.
- Excreção: fecal (20 a 50%) e renal (10-30% em forma não modificada).
- Não pode ser removido por diálise ou hemoperfusão.

Efeitos adversos ^{4, 5}

- Leucopenia, trombocitopenia (os mais comuns), anemia hemolítica.
- Vasculite.
- Alopecia, *rash* cutâneo, prurido.
- Esterilidade, amenorréia.
- Estomatite, náusea, vômito, hepatite, icterícia, aumento das transaminases.
- Fibrose pulmonar, pneumonite intersticial.

Interações medicamentosas ⁵

- Uso concomitante com vacinas com vírus vivos pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina.
- Cisplatina reduz a depuração de melfalana.
- Ciclosporina aumenta a nefrotoxicidade de melfalana.
- Antagonistas H₂ diminuem a biodisponibilidade de melfalana.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 5}

- Orientar para lavar bem as mãos antes e após manejo de comprimidos de melfalana.
- Orientar para ingerir o comprimido em jejum, isto é, uma hora antes ou duas horas após as refeições.
- Orientar para aumentar a ingestão líquida diária.
- Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Orientar para evitar contato com pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido imunizações com vacina de poliovírus oral.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar sob refrigeração (2 a 8 °C) e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: pode ocorrer mielossupressão grave, resultando em infecções. O potencial mutagênico da melfalana em humanos deve ser considerado.

6.1.2 Antimetabólitos

Apresentam estrutura similar a compostos existentes na natureza, como aminoácidos ou nucleosídeos. Os principais subgrupos e representantes são: análogo do ácido fólico (metotrexato), análogos das pirimidinas (fluorouracila, floxuridina, idoxuridina), análogos de citidina (citarabina, gencitabina, capecic

tabina e azacitidina) e análogos das purinas (mercaptipurina, tioguanina, pentostatina, fludarabina e cladribina).

Metotrexato de sódio é o agente de escolha na leucemia linfocítica aguda em crianças. Também é usado em coriocarcinoma, linfoma não-Hodgkin e muitos tumores sólidos. A prevenção de mielossupressão e mucosite pode ser feita com folinato de cálcio. Além das propriedades antineoplásicas, apresenta benefício no tratamento de psoríase, dermatomiosite, artrite reumatóide, granulomatose de Wegener e doença de Crohn. Também inibe a reação de rejeição a enxertos.

Fluoruracila é empregada por via intravenosa em tumores sólidos. Produz respostas parciais (10 a 20% dos pacientes) em tumores metastáticos de cólon, trato gastrointestinal superior e mama. Tópicamente pode ser aplicada em lesões cutâneas malignas ou pré-malignas. É comumente usada em conjunto com folinato de cálcio.

Citarabina é usada em monoterapia para induzir remissão de leucemia mielocítica aguda. Também é empregada em outros tipos de leucemia, Por via intratecal, está indicada em meningite leucêmica. É potente mielossupressora.

Cladribina é usada em leucemia de células ciliadas em pacientes com leucemia linfocítica crônica que não responderam a tratamentos convencionais contendo um agente alquilante. Na primeira condição, 80% dos pacientes respondem completamente a curso único de terapia³²⁰. Induz mielossupressão e neurotoxicidade graves.

Mercaptopurina é indicada em leucemias agudas e doença inflamatória intestinal.

Tioguanina é indicada em leucemias agudas e leucemia mielóide crônica.

CITARABINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 6.1.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 100 mg, 500 mg e 1 g.

Indicações^{4, 5, 128}

- Leucemia linfóide aguda.
- Leucemia mielóide aguda (em combinação com outros antineoplásicos).
- Leucemia mielóide crônica (fase blástica).
- Leucemia meníngea.

Contra-indicação^{2, 4, 5, 128}

- Hipersensibilidade a citarabina.

Precauções^{2, 4, 5, 128}

- Cautela em mulheres em idade fértil.
- Evitar no primeiro trimestre da gravidez devido a alterações encontradas no neonato.
- Monitorar cuidadosamente os níveis hematológicos do paciente. Pode ser necessário interromper o tratamento se a contagem de plaquetas for inferior a 100.000/mm³ ou a de granulócitos for inferior a 1.000/mm³.
- Cautela ao utilizar medicamentos imunossupressores concomitantemente.
- Cautela em idosos e pacientes com insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D).
- Induz grave toxicidade em trato gastrointestinal, sistema nervoso central e pulmões.
- Em pacientes pediátricos, não utilizar diluentes que contenham álcool benzílico.

- Doses intravenosas em *bolus* comportam-se diferentemente da infusão intravenosa: as primeiras são relativamente bem toleradas, embora causem neurotoxicidade; a administração contínua resulta em mielossupressão.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁴⁻⁶

Adultos e crianças

Leucemia linfóide aguda

- Terapia de indução: 200 mg/m²/dia, em infusão contínua, por 5-10 dias; repetir, se necessário, mais um curso 2-4 semanas após, ou
- 150 mg/m², por via intravenosa, a cada 12 horas, por 6 dias + metotrexato + tioguanina, em 3 ciclos, ou
- 300 mg/m²/dia, por via intravenosa + teniposídeo (165 mg/m², por via intravenosa, duas vezes por semana. Recomendam-se 8 a 9 doses.

Leucemia mieloide aguda

- Terapia de indução: 100 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, do 1º ao 7º dia, ou
- 100 mg/m², por via intravenosa, a cada 12 horas, do 1º ao 7º dia + daunorrubicina 45 mg/m²/dia, por via intravenosa, do 1º ao 3º dia, ou
- Terapia de indução de altas doses utilizando 3 g/m², em infusão intravenosa durante 1-3 horas, a cada 12 horas, por 2-6 dias.
- Terapia de re-indução: 100 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, do 1º ao 5º dia + daunorrubicina 45 mg/m²/dia, por via intravenosa, do 1º ao 2º dia, ou
- 25 mg/m², em injeção intravenosa em *bolus*, seguida por 200 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, do 1º ao 5º dia + daunorrubicina 60 mg/m²/dia, por via intravenosa, do 1º ao 3º dia + tioguanina 100 mg/m², por via oral, a cada 12 horas, do 1º ao 5º dia.

Leucemia mieloide crônica

- Terapia de indução: 100 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, do 1º ao 7º dia + daunorrubicina 45 mg/m²/dia, por via intravenosa, dos dias 1 a 3.
- Terapia de re-indução: 100 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, do 1º ao 5º dia + daunorrubicina 45 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 e 2, ou
- 25 mg/m², em injeção intravenosa em *bolus*, seguida por 200 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, do 1º ao 5º dia + daunorrubicina 60 mg/m²/dia, por via intravenosa, do 1º ao 3º dia + tioguanina 100 mg/m², por via oral, a cada 12 horas, do 1º ao 5º dia.

Leucemia meníngea

- Tratamento e profilaxia: 5-75 mg/m², por via intratecal, a cada 4 dias, até normalização do fluido cérebro-espinhal, seguidos por um tratamento adicional.

Observação:

- para administração intratecal, não utilizar diluente contendo álcool benzílico. Soluções salinas normais sem conservantes têm sido utilizadas.

Reajuste de dose em acordo com a função renal

Creatinina sérica	Dose de citarabina
Menor do que 1,5 mg/dL	2 ou 3 g/m ²
Entre 1,5 e 1,9 mg/dL	1 g/m ²
Maior ou igual a 2,0 mg/dL	0,1 g/m ² /dia, em infusão contínua

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Pico de concentração plasmática: 50% maior em terapia de altas doses.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (80% como metabólitos, menos de 10% na forma inalterada).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 3 horas; 2 horas (intratecal).

Efeitos adversos ^{2, 5}

- Terapia de altas doses: toxicidade cerebelar (ataxia, disartria), convulsões (via intratecal), conjuntivite, ceratite corneana, hiperbilirrubinemia, edema pulmonar, pericardite, tamponamento cardíaco.
- Alopecia, erupções cutâneas.
- Náusea, vômito, diarreia.
- Perda de apetite.
- Vasculites, tromboflebites.
- Hiperuricemia, hipercalemia, hipocalemia.
- Inflamação e úlcera anal, estomatites, úlcera bucal.
- Pancreatites.
- Anemia megaloblástica, hemorragia, leucopenia, trombocitopenia.
- Imunossupressão, anafilaxia, infecções e sepse.
- Hepatotxicidade, icterícia, aumento de transaminases.

Interações medicamentosas ^{2, 4, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de citarabina: agentes alquilantes, análogos de purinas, radioterapia, metotrexato, clozapina, probenecida, sulfimpirazona.
- Citarabina diminui o efeito de: gentamicina, flucitosina, digoxina.

Orientações ao paciente ^{4, 128}

- Orientar para evitar imunizações e contato com pessoas que tenham recebido vacina de poliovírus oral.
- Orientar para evitar contato com pessoas com infecções ou, caso imprescindível, utilizar máscara protetora que cubra boca e nariz.
- Orientar para notificar imediatamente o surgimento de sangramento.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6}

- Citarabina reconstituída com água bacteriostática para injeção com álcool benzílico (0,945%) é estável por 48 horas se estocada em temperatura ambiente (20 a 25 °C).
- Devem-se descartar soluções que se tornem turvas ou opacas.
- Citarabina permanece estável por 7 dias à temperatura ambiente, quando reconstituída em água para injeção, solução aquosa de dextrose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%.
- Frascos intactos de citarabina em pó permanecem estáveis indefinidamente em temperatura ambiente.
- Frascos de 100 mg, 500 mg e 1 g podem ser reconstituídos com 5 mL, 10 mL e 20 mL de água bacteriostática para injeção com álcool benzílico 0,945%, respectivamente. Entretanto, diluentes que contêm álcool benzílico não devem ser utilizados para reconstituição de citarabina para administração intratecal.
- Soluções para uso intratecal devem ser utilizadas imediatamente após a preparação.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: a síndrome da citarabina tem sido observada entre 6^a e 12^a hora após a administração do fármaco. Caracteriza-se por dor óssea, ocasionalmente dor torácica, *rash* maculopapular, conjuntivite, febre, mialgia e mal-estar. O uso de corticosteróides tem sido benéfico para a prevenção e tratamento desta síndrome.

CLADRIBINA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.2

Apresentação

- Solução injetável 1 mg/mL.

Indicações^{2, 4, 5}

- Leucemia de células ciliadas.
- Leucemia linfocítica crônica não responsiva a agentes alquilantes.

Contra-indicação^{2, 5}

- Hipersensibilidade a cladribina.

Precauções^{2, 5}

- Cautela com administração de outros fármacos indutores de imunossupressão ou mielossupressão.
- Cautela em pacientes com insuficiências renal ou hepática.
- Diluentes contendo álcool benzílico não podem ser usados em neonatos e crianças prematuras.
- Eficácia e segurança não foram determinadas em crianças.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 4-6}

Leucemia de células ciliadas

- 90 microgramas/kg/dia, em infusão intravenosa contínua, por 7 dias, ou
- 140 microgramas/kg/dia (5,6 mg/m²), por via subcutânea, por 5 dias consecutivos.

Leucemia linfocítica crônica

- 120 microgramas/kg/dia (4,8 mg/m²), em infusão intravenosa contínua durante 2 horas, por 5 dias consecutivos de um ciclo de 28 dias. Alcançada a resposta ao final de 2 ciclos, o tratamento deverá estender-se por até 6 ciclos. Caso contrário, o tratamento deve ser suspenso.
- 100 microgramas/kg/dia (4 mg/m²), por via subcutânea, por 5 dias consecutivos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- A biodisponibilidade por via subcutânea é de aproximadamente 100%.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (21% a 44%).
- Meia-vida de eliminação: 7 a 19 horas.
- Início de ação: 5 a 10 dias.
- Duração da ação: a remissão da leucemia de células ciliadas ocorre em média por 15 meses.

Efeitos adversos^{2, 4, 5}

- Reação no local da injeção, erupção cutânea, prurido.
- Náuseas, vômitos, perda de apetite, dor estomacal, constipação, diarreia.
- Cefaléia, febre, vertigem, alterações do sono, neurotoxicidade.
- Neutropenia, mielossupressão, anemia, trombocitopenia.
- Fadiga, mialgia ou artralgia, fraqueza.
- Tosse, dispnéia.
- Edema periférico, flebite, taquicardia.
- Predisposição a doenças infecciosas.
- Nefrotoxicidade aguda.

Interações medicamentosas^{2, 5}

- O uso concomitante de cladribina e vacinas com vírus vivos, como a vacina oral de rotavírus humano, é contra-indicado, pois pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina com vírus vivo. Em pacientes com leucemia

em remissão, a vacinação é permitida após três meses da descontinuação da quimioterapia.

- Uso concomitante com clozapina aumenta o risco de agranulocitose.

Orientações aos pacientes ¹²⁸

- Alertar para notificar imediatamente se ocorrer dor ou vermelhidão no local da injeção.
- Investigar a presença de afecções, especialmente catapora ou herpes zoster; gota, cálculos renais, infecção.
- Ensinar formas de reduzir efeitos como náuseas, vômitos e perda de apetite. Alertar para a necessidade de não interromper o uso, mesmo em presença dos efeitos adversos.
- Orientar para notificar imediatamente a ocorrência de melena, hematúria, tosse ou rouquidão acompanhadas de febre e calafrios; lombalgia, acompanhada de febre ou calafrios, disúria acompanhada de febre ou calafrios; *rash* cutâneo, lesões ou sangramento eventuais.
- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização, especialmente da poliomielite, sem consulta prévia.
- Orientar para evitar contato com pessoas que tenham sido imunizadas contra poliomielite nos últimos meses. Se inevitável, usar máscara protetora.
- Alertar para a possibilidade de redução temporária do número de leucócitos e de aumento no risco de adquirir infecções.
- Alertar para a possibilidade de redução no número de plaquetas, reduzindo a capacidade de coagulação.
- Ensinar as precauções para baixa contagem de *glóbulos*, de modo a reduzir risco de infecção ou sangramento: evitar contato com portadores de infecções, resfriados ou gripe; notificar sangramento anormal; cuidados ao utilizar escova de dente, fio dental ou palito de dente; tocar olhos e interior do nariz apenas com as mãos recentemente lavadas; cuidado para não se cortar com objetos afiados como navalha ou cortador de unha; evitar esportes de contato ou outras situações que possam causar contusão ou danos.

Aspectos farmacêuticos

- Armazenar os frascos intactos entre 2 a 8 °C, protegidos da luz. Se ocorrer congelamento, recomenda-se degelar à temperatura ambiente.
- A injeção de cladribina deve ser diluída antes da administração (se o produto não tiver nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático, técnica asséptica apropriada e precauções ambientais são necessárias).
- As soluções reconstituídas sem conservantes devem ser usadas imediatamente ou armazenadas entre 2 e 8 °C, para uso dentro de 8 horas da reconstituição.
- Não diluir com dextrose 5% porque aumentará a degradação da cladribina.
- Infusão intravenosa contínua: diluir a dose apropriada em 500 mL de solução fisiológica 0,9%.
- Infusão intravenosa contínua de 7 dias: diluir em solução fisiológica 0,9% mais álcool benzílico e passar por filtro estéril de 0,22 micrômetros durante o envase para reservatório de infusão até q.s.p. 100 mL.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: cladribina possui prolongado efeito imunossupressor. Somente derivados de sangue irradiados devem ser administrados para prevenir reação enxerto-versus-hospedeiro potencialmente fatal. Mielossupressão normalmente é reversível e parece ser dose-dependente. Neurotoxicidade grave pode ocorrer pela infusão intravenosa de altas doses de cladribina. Nefrotoxicidade aguda tem sido observada quando cladribina é utilizada em altas doses, especialmente quando esta é usada concomitantemente a outros agentes nefrotóxicos.

FLUORURACILA

Elaine Silva Miranda

Na Renome 2006: item 6.1.2

Apresentações

- Solução injetável 25 mg/mL.
- Creme 50 mg/g.

Indicações^{1, 5}

- Carcinomas de mama, cólon, cabeça e pescoço, pâncreas, reto e estômago.
- Carcinomas de células basais superficiais.
- Ceratoses solares.

Contra-indicações^{5, 6}

- Hipersensibilidade ao fármaco e componentes da formulação.
- Mielossupressão grave.
- Deficiência da enzima diidropirimidina desidrogenase para tratamento tópico.
- Desnutrição.
- Gravidez existente ou potencial.
- Infecções graves.
- Uso concomitante com vacina contra rotavírus.

Precauções^{1, 5, 6}

- Suspender terapia ante vômito e diarreia intratáveis, queda na contagem de leucócitos e plaquetas, estomatite, hemorragia, isquemia miocárdica.
- Cautela em pacientes com radioterapia ou quimioterapia prévias.
- Cautela em insuficiências renal e hepática (ver apêndice C).
- Idosos são mais suscetíveis aos efeitos da mielossupressão.
- Eficácia e segurança não estão asseguradas em crianças.
- Toxicidade sistêmica ocorre em pacientes com deficiência da enzima diidropirimidina desidrogenase que fazem uso tópico do fármaco.
- A toxicidade depende da via de administração e da duração de tratamento.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (solução injetável); X (tópico) (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁵

Adultos

Solução injetável

- 500-600 mg/m², em injeção intravenosa de *bolus*, a cada 3-4 semanas ou 425 mg/m², em injeção intravenosa de *bolus*, em dias 1 a 5, a cada 4 semanas.
- 2.000 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, por 4-5 dias, a cada 3-4 semanas ou 2.300-2.600 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, no dia 1 de cada semana ou 225 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, por 5-8 semanas, com radioterapia.

Creme

- Aplicar fina camada sobre a lesão, uma ou duas vezes ao dia, até 4-6 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Duração de efeito: 3 semanas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (5% em forma não-modificada) e pulmonar.
- Meia-vida: 20 minutos e mais prolongada (metabólitos ativos).

Efeitos adversos ^{4, 5, 6}

- Mielossupressão, anemia, leucopenia, trombocitopenia.
- Hepatite, atrofia do fígado, cirrose, fibrose, necrose e insuficiência hepáticas.
- Encefalopatia.
- *Rash* maculopapular, dermatite, alopecia.
- Efeito irritativo local.
- Estomatite, diarreia, anorexia, náuseas, vômitos, esofagite.

Interações medicamentosas ⁵

- Fluoruracila aumenta efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 5, 321}

- Orientar para ingerir o comprimido em jejum, isto é, uma hora antes ou duas horas após as refeições.
- Orientar para aumentar ingestão diária de alimentos ricos em tiamina.
- Orientar para aumentar a ingestão líquida durante o tratamento.
- Orientar para não ingerir bebidas alcoólicas enquanto utilizar este medicamento.
- Orientar para lavar e secar a área lesionada 10 minutos antes da aplicação.
- Ensinar a proteger as mãos, quando utilizar o creme e a não cobrir com curativo oclusivo. Nesse caso, orientar também para evitar aplicar na área de olhos, boca e narinas.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar frascos entre 15 e 30 °C, protegidos da luz.
- Leve coloração não significa inativação da solução.
- Se exposta ao frio, a solução precipita; leve aquecimento redissolve o precipitado.
- Diluições em solução fisiológica ou glicosada a 5% são estáveis à temperatura ambiente por 72 horas.
- Armazenar o creme à temperatura ambiente.

MERCAPTOPURINA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.2

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicações ^{1, 5}

- Leucemia linfóide aguda (tratamento de indução e manutenção).

Contra-indicações ^{5, 6}

- Hipersensibilidade aos componentes da formulação da mercaptopurina.
- Resistência prévia a mercaptopurina ou tioguanina.
- Insuficiência hepática grave.
- Mielossupressão grave.

Precauções ^{1, 5, 6}

- Tem potenciais ações mutagênicas, carcinogênicas e teratogênicas.
- Aumenta a incidência de aborto em mulheres que usam mercaptopurina no primeiro trimestre da gravidez.

- Insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Reduzir doses com uso concomitante de alopurinol.
- Apresenta risco de pancreatite.
- Idosos são mais suscetíveis aos efeitos da mielossupressão.
- Indivíduos com deficiência hereditária de tiopurina metiltransferase ou em uso de fármacos que inibam essa enzima ou xantina oxidase são mais suscetíveis à imunodepressão.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ⁵

Adultos e crianças

Leucemia linfóide aguda

- Indução: 2,5-5 mg/kg/dia (100-200 mg), por via oral; se não houver nenhuma melhora clínica após 4 semanas, aumentar a dose para 5 mg/kg, por via oral, diariamente.
- Manutenção: 1,5-2,5 mg/kg/dia, por via oral, em dose única; usualmente combinada com metotrexato.

Observação:

- administrar preferencialmente à noite para evitar recidiva.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Absorção: variável e incompleta.
- Pico sérico: 2 horas.
- Metabolismo: hepático e mucosa gastrointestinal.
- Excreção: renal (7 a 39% em forma não-modificada).
- Meia-vida: 21 minutos (crianças) e 47 minutos (adultos).

Efeitos adversos ^{4, 5, 6}

- Mielossupressão, anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Hepatite, atrofia do fígado, cirrose, fibrose, encefalopatia, necrose e insuficiência hepáticas.
- Hiperpigmentação da pele, erupção cutânea.
- Hiperuricemia.
- Estomatite, diarreia, perda de apetite, náuseas, vômitos, hemorragia gastrointestinal.
- Nefrotoxicidade.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de mercaptopurina: alopurinol, doxorubicina, sulfassalazina, azatioprina, metotrexato.
- Mercaptopurina reduz efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 5, 128}

- Orientar para ingerir o comprimido em jejum, isto é, uma hora antes ou duas horas após as refeições.
- Orientar para ingerir bastante líquido durante o tratamento.
- Orientar para lavar bem as mãos antes e após o manuseio dos comprimidos de mercaptopurina.
- Orientar para não ingerir bebidas alcoólicas enquanto utilizar este medicamento.
- Orientar para evitar contato com pessoas que apresentem infecções ou tenham recebido imunizações com vacina de poliovírus oral.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5,}

- Armazenar preferencialmente entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado, protegido de luz e umidade.

METOTREXATO DE SÓDIO

(ver página 141)

TIOGUANINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 6.1.2

Apresentação

- Comprimido 40 mg.

Indicação^{1, 2, 4, 5}

- Leucemia mielóide aguda (somente terapia de indução e consolidação).

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5}

- Hipersensibilidade a tioguanina.
- Prévia resistência a tioguanina ou mercaptopurina.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 6}

- Insuficiências hepática (apêndice C) e renal (ver apêndice D).
- Suspender tratamento se as contagens sangüíneas diminuïrem substancialmente em decorrência de supressão da medula óssea.
- Estabelecer adequadamente o diagnóstico de leucemia mielóide aguda antes de iniciar a terapia.
- Em idosos, iniciar o tratamento com doses baixas e aumentar gradualmente até a dosagem adequada.
- Crianças são particularmente sensíveis aos efeitos hepatotóxicos da tioguanina.
- Indivíduos com deficiência hereditária da enzima tiopurina metiltransferase têm maior risco de mielossupressão.
- Tem potencial mutagênico e carcinogênico.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 4, 5, 6}

Adultos e crianças

Leucemia mielóide aguda

- Monoterapia: 2 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária, por 4 semanas; após, aumentar para 3 mg/kg/dia, por via oral.
- Regime DAT: citarabina, daunorrubicina, tioguanina; ajustar a dose de acordo com a terapia de combinação.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Pico de efeito: 6-8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 11 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (40%).

Efeitos adversos^{4, 5, 6}

- Perda de apetite, náusea, estomatite, vômitos, necrose gastrintestinal, perfuração do intestino.
- Hiperuricemia.
- Mielossupressão.
- Hepatotoxicidade, icterícia, função hepática anormal.
- Doença infecciosa.

Interações medicamentosas^{2, 5, 6}

- Aumento de efeito/toxicidade de tioguanina: bussulfano, clozapina, alopurinol, sulfassalazina.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 5}

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos durante o tratamento com tioguanina.
- Orientar para lavar bem as mãos antes e após o manuseio dos comprimidos de tioguanina.
- Alertar para notificar imediatamente se houver sangramento incomum.
- Orientar para não ingerir bebidas alcoólicas enquanto utilizar este medicamento.
- Orientar para evitar vacinações sem notificar previamente.
- Orientar para evitar pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido imunizações com vacina de poliovírus oral.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Estocar a temperatura ambiente (15-25 °C), livre de umidade.

6.1.3 Alcalóides e outros produtos naturais

Esta classe inclui alcalóides de vinca (vimblastina e vincristina), taxanas (paclitaxel e docetaxel), análogos da camptotecina (topotecano e irinotecano) e epipodofilotoxinas (etoposídeo e teniposídeo).

Docetaxel é derivado semi-sintético da *Taxus brevifolia* e agente específico de fase M, servindo para tratar tumores metastáticos de ovário, mama, pulmão, cabeça e pescoço. Em câncer de próstata hormônio-resistente, tem significativa atividade em combinação com estramustina. Causa mais neutropenia que paclitaxel.

Paclitaxel é derivado natural da *Taxus brevifolia*, sendo agente específico de fase M. Serve para tratar tumores metastáticos de ovário, mama, pulmão, cabeça e pescoço. Induz reações de hipersensibilidade.

Etoposídeo é derivado sintético da *Podophyllum peltatum* utilizado em leucemia infantil, carcinoma de pulmão de células pequenas, tumores testiculares, sarcoma de Kaposi, doença de Hodgkin e linfomas. Em câncer de testículo, é combinado com bleomicina e cisplatina. Em câncer de pulmão de células pequenas, associa-se a cisplatina e ifosfamida. Induz uma rara forma de leucemia não-linfocítica aguda.

Teniposídeo é derivado sintético da *Podophyllum peltatum*, usado intravenosamente em leucemia linfocítica aguda de crianças, glioblastoma, neuroblastoma e metástases cerebrais de câncer pulmonar de células pequenas.

Vimblastina é derivado natural da vinca (*Catharantus roseus*), sendo agente específico de fase M. Em conjunto com bleomicina e cisplatina, está indicada no tratamento curativo de tumores testiculares metastáticos, embora tenha sido suplantada por etoposídeo e ifosfamida nesta doença. É usada no tratamento de doença de Hodgkin (esquema ABVD), sarcoma de Kaposi, neuroblastoma, carcinoma de mama, coriocarcinoma e histiocitose X.

Vincristina é derivado natural da vinca (*Catharantus roseus*), sendo agente específico de fase M. Em conjunto com corticóides, é usada em leucemia infantil. Faz parte do protocolo MOPP, usado para tratamento de doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. Apresenta neurotoxicidade preponderante.

DOCETAXEL

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2006: item 6.1.3**Apresentação**

- Solução injetável 20 mg e 80 mg.

Indicações ^{4, 5, 6}

- Câncer de mama local avançado ou metastático.

- Câncer de mama nodo-positivo operável.
- Câncer de próstata metastático ou hormônio-refratário.
- Câncer gástrico.
- Câncer avançado localmente de células escamosas de cabeça e pescoço.
- Câncer avançado localmente ou metastático de não-pequenas células de pulmão.
- Câncer ovariano.

Contra-indicações ⁵

- Mielossupressão prévia (contagem de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³).
- Hipersensibilidade prévia a docetaxel ou outros componentes da formulação.

Precauções ^{2, 5}

- Associa-se a grave retenção de líquidos, caracterizada por derrame pleural, ascite, edema periférico e ganho de peso (2-15 kg).
- Altas doses (100 mg/m²) aumentam a incidência de mortalidade relacionada ao tratamento.
- Pré-medicar com corticosteróides para evitar reações de hipersensibilidade (choque anafilático, *rash* ou eritema, hipotensão, broncoespasmo) e edema.
- Disfunção hepática (ver apêndice C).
- Ajustar doses quando ocorrem efeitos tóxicos.
- Neutropenia é fator limitante da dosagem.
- Idosos são mais suscetíveis a efeitos adversos graves.
- Segurança e eficácia de docetaxel em pacientes menores de 16 anos não foram estabelecidas.
- Quando administrado em infusão seqüencial, docetaxel deve preceder o uso de derivados de platina para aumentar eficácia e reduzir mielossupressão.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{5, 6}

Adultos

Observação:

- pré-medicação com dexametasona 4-8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3-5 dias, começando um dia antes da administração de docetaxel.

Câncer de mama avançado localmente ou metastático (após falha com quimioterapia prévia)

- 60-100 mg/m², em infusão intravenosa por 1 hora, a cada 3 semanas.

Câncer de mama nodo-positivo operável (tratamento adjuvante)

- 75 mg/m², por via intravenosa, uma hora antes de doxorubicina (50 mg/m²/dia, por via intravenosa) + ciclofosfamida (500 mg/m²/dia, por via intravenosa); repetir a cada 3 semanas por 6 ciclos.

Câncer de próstata metastático (refratário a hormônio)

- 75 mg/m², em infusão intravenosa, por 1 hora, a cada 3 semanas, seguido por uso contínuo de prednisona (5 mg, por via oral, a cada 12 horas), ou
- Estramustina 420 mg, por via oral, a cada 8 horas nas 4 primeiras doses e 280 mg, por via oral, a cada 8 horas nas 5 doses remanescentes, por 3 dias + docetaxel 35 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua por 1 hora, no dia 2. Repetir o regime na semana seguinte.

Câncer gástrico e câncer avançado localmente de células escamosas de cabeça e pescoço (não-operável)

- 75 mg/m², em infusão intravenosa por 1 hora + cisplatina (75 mg/m², em infusão intravenosa por 1-3 horas), ambos somente no dia 1; seguidos por fluoruracila 750 mg/m²/dia, em infusão intravenosa por 24 horas por 5 dias (do dia 2 ao dia 6). Repetir a cada 3 semanas, por 4 ciclos.

Câncer avançado localmente ou metastático de não-pequenas células de pulmão (regime combinado)

- 75 mg/m², em infusão intravenosa por 1 hora + cisplatina (75 mg/m²/dia infusão intravenosa por 30 a 60 minutos), a cada 3 semanas, ou
- Monoterapia após falha de regime prévio contendo platina: 75 mg/m², em infusão intravenosa por 1 hora, a cada 3 semanas.

Câncer ovariano

- 75 mg/m², em infusão intravenosa por 1 hora + carboplatina (dose = AUC x [DCE + 25], em infusão intravenosa por 1 hora). Repetir a cada 3 semanas, por 6 ciclos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal (75 a 80%) e renal (6%).
- Meia-vida de eliminação: 11 horas.

Efeitos adversos ⁵

- Toxicidade cutânea por extravasamento: eritema localizado, edema, dor e descamação.
- Astenia grave (61 a 66%).
- Alterações neurosensoriais graves (parestesia, disestesia, dor).
- Anormalidades nas unhas, alopecia (56 a 100%), prurido, rash cutâneo.
- Retenção de fluidos (33 a 47%).
- Diarréia (40%), náusea (40%), estomatite (41 a 51%), vômito (22%), colite.
- Anemia (90%), leucopenia (95%), neutropenia (98%), neutropenia febril (12%), trombocitopenia (8%).
- Febre de origem desconhecida (31 a 35%).
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; anafilaxia (raras).
- Hepatotoxicidade.
- Doenças infecciosas.
- Disritmias (7%), hipotensão (2%), insuficiência cardíaca congestiva (1%).

Observação:

- Em parte, os efeitos adversos ao docetaxel ocorrem quando são administradas doses de 100 mg/m² a cada 3 semanas.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de docetaxel: produtos de platina, antraciclina, ciclofosfamida, fluoruracila, capecitabina, antifúngicos azólicos, quinupristina/dalfopristina, ciprofloxacino, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, inibidores de protease, quinidina, verapamil, talidomida, doxorrubicina.
- Diminuição de efeito de docetaxel: carbamazepina, nafcilina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, rifamicinas.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 5, 1}

- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina sem consulta prévia.
- Orientar para evitar bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Orientar para evitar pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido imunizações com vacina de poliovírus oral.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- A solução injetável contém polissorbato 80 e o diluente, etanol a 13%.
- Armazenar frascos a temperaturas de 2 a 25 °C, protegidos da luz. O congelamento não afeta o produto.
- Frascos devem ser colocados em temperatura ambiente 5 minutos antes do uso.
- Preparo das soluções: 1) diluir com o diluente fornecido pelo fabricante a concentração de 10 mg/mL; essa solução permanece estável por 8 horas. 2) a

diluição final deve ser feita com soluções injetáveis de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% para obter concentrações entre 0,3 e 0,74 mg/mL. Usar esta solução dentro de 4 horas, incluindo o tempo de administração.

- Incompatibilidades: anfotericina B, idarrubicina, metilprednisolona, nalbupina, dantroleno sódico, fenitoína, doxorubicina lipossomal.
- Docetaxel reage com PVC, portanto não deve ser acondicionado ou entrar em contato com esse tipo de material. Para tanto podem ser utilizados frascos de vidro ou polipropileno, bolsas de polipropileno ou poliolefinas, seringas e equipos de polipropileno.

ATENÇÃO: níveis de bilirrubina, transaminases e fosfatase alcalina devem ser determinados previamente ao tratamento com docetaxel e revistos durante o tratamento, porque disfunção hepática grave aumenta a toxicidade de docetaxel. Monitorar a ocorrência de neutropenia durante o tratamento com docetaxel; se a contagem de neutrófilos for inferior a 1.500 células/mm³, o medicamento deve ser suspenso até que a contagem retorne ao normal. Reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, podem ocorrer mesmo com o tratamento adjuvante com corticosteróides, requerendo suspensão imediata de docetaxel e instituição de terapia de resgate. Retenção hídrica grave ocorre em cerca de 7% dos pacientes em uso de docetaxel, determinando edema periférico, edema generalizado, derrame pleural, dispnéia em repouso, tamponamento cardíaco ou ascite.

ETOPOSÍDEO

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.3

Apresentações

- Cápsula 50 mg.
- Solução injetável 20 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4, 5}

- Câncer refratário de testículo.
- Carcinoma de endométrio.
- Carcinoma de pequenas células do pulmão.
- Carcinoma embrionário cerebral.
- Doença de Hodgkin.
- Linfoma não-Hodgkin.
- Leucemia mielóide aguda.
- Fase blástica da leucemia mielóide crônica.
- Leucemia linfóide aguda refratária ou recorrente.
- Hepatoblastoma (em crianças).
- Meduloblastoma.
- Neoplasma trofoblástico gestacional.
- Neuroblastoma refratário ou recorrente.
- Osteossarcoma.
- Retinoblastoma.
- Síndrome mielodisplásica.
- Timoma maligno estádios III ou IV.
- Tumor de Burkitt.
- Tumor de células germinativas.
- Mesotelioma maligno.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade a etoposídeo e outros derivados da podofilotoxina.
- Insuficiência hepática grave.
- Administração intratecal.

Precauções ^{4, 5}

- Administração intravenosa lenta (30 a 60 minutos) de etoposídeo reduz o risco de hipotensão.
- Cautela em idosos e pacientes com disfunção renal (ver apêndice D) ou hepática (ver apêndice C).
- Redução da albumina sérica pode aumentar o risco de toxicidade.
- Ocorrem supressão gonadal e infertilidade em tratamentos prolongados.
- Há risco aumentado de reações anafiláticas em crianças.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ⁵**Adultos***Câncer de testículo*

- 50-100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 ao 5; ou: 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 3 e 5.

Carcinoma de endométrio

- 50 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 21 de um ciclo de 28 dias. Reduzir para 30 mg/m² nos pacientes previamente tratados com radioterapia.

Carcinoma de pequenas células do pulmão

- 50 mg/m²/dia, por via oral, por 21 dias; repetir após 1 a 2 semanas, ou
- 35 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 4 dias, ou
- 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias; repetir após 3 a 4 semanas.

Doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin

- 100 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 3 do ciclo do regime MIME (mitoguazona, ifosfamida, metotrexato, etoposídeo).

Leucemia linfóide aguda refratária ou recorrente

- 100 mg/m², por via intravenosa + citarabina 3 g/m².

Leucemia mieloide aguda

- 40-50 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias.

Meduloblastoma e carcinoma embrionário cerebral

- 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 2 e 3 de um ciclo de 7 dias, associado a vincristina, procarbazona e radioterapia pós-operatória. O regime quimioterápico pode ser repetido a cada 28 dias por até 12 ciclos.

Mesotelioma maligno

- 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 2 e 3 de um ciclo de 4 dias, em combinação com cisplatina e fluoruracila. Cada ciclo deve ser precedido por ácido folínico. Após 48 horas do final do ciclo, administrar filgrastim.

Neoplasma trofoblástico gestacional

- 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 e 2 do ciclo do regime EMA (etoposídeo, metotrexato, actinomicina).

Tumor de Burkitt

- 50 mg/m² e 100 mg/m², por via intravenosa, em dias alternados, durante 10 dias; associar a paclitaxel e carboplatina, dados no primeiro dia do ciclo. Repetir a cada 3 semanas.

Tumor de células germinativas

- 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias, associado à cisplatina, por 4 ciclos.

Crianças

Hepatoblastoma: monoterapia com dosagem ótima não estabelecida.

Leucemia linfóide aguda de múltiplas recorrências

- 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias, combinado com ifosfamida.

Leucemia mieloide aguda: tratamento de consolidação da remissão, em combinação com outros agentes quimioterápicos; dosagem ótima não estabelecida.

Neuroblastoma refratário ou recorrente

- 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias, em combinação com cisplatina, em ciclos repetidos a cada 3 ou 4 semanas.

Osteossarcoma

- 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias, em combinação com ciclofosfamida.

Retinoblastoma

- 150 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 0 e 1 de um ciclo de 28 dias, em combinação com vincristina e carboplatina.

Tumores cerebrais malignos não ressecáveis

- 120 mg/m²/dia, por via intravenosa, a cada 4 semanas; após etoposídeo 120 mg/m²/dia, por via oral, combinado com lomustina por 6 ciclos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- A absorção oral não se altera com alimentos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (56%) e fecal.
- Meia-vida de eliminação é menor em crianças.

Efeitos adversos ⁴.

- Alopecia reversível.
- Diarréia, mucosite, náuseas e vômitos.
- Anorexia, febre.
- Astenia, tremor.
- Mal-estar.
- Anemia, leucopenia.
- Hipotensão.

Interações medicamentosas ^{2, 5}.

- Aumento de efeito/toxicidade de etoposídeo: antagonistas de cálcio, ciclosporina, antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, eritromicina, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, isoniazida, inibidores de protease, quinidina, verapamil.
- Redução de efeito de etoposídeo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, nevirapina, nafcilina, rifamicinas, glicosamina.
- Etoposídeo aumenta o efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes ⁴.

- Orientar para evitar imunizações, especialmente contra poliovírus, e contato com pessoas próximas que receberam a vacina; se for imprescindível, usar máscara de proteção.
- Orientar para evitar contato com pessoas com infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sanguíneas.
- Alertar para a frequência de surgimento de náuseas e vômitos, que podem ser reduzidos com a administração de antieméticos antes da dose do etoposídeo; alertar para não interromper o tratamento.
- Orientar para evitar uso de bebida alcoólica e de ácido acetilsalicílico, devido a risco aumentado de sangramento gastrointestinal.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6}

- Armazenar cápsulas sob refrigeração (2 a 8 °C) e proteger da umidade.
- Evitar congelamento.

- Solução oral pode ser preparada a partir da solução injetável de etoposídeo (20 mg/mL), diluindo-se o produto com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% até a concentração desejada. A solução oral permanece estável por até 22 dias quando acondicionada em seringa de plástico (5 mL).
- Armazenar a solução injetável entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado, protegido da luz. Não congelar.
- A injeção de etoposídeo, para administração intravenosa, deve ser diluída em solução injetável de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9% até concentração final de etoposídeo entre 0,2 e 0,4 mg/mL. Acima desta concentração pode ocorrer precipitação do produto.
- Quando diluídas, soluções de etoposídeo a 0,2 e 0,4 mg/mL permanecem estáveis, respectivamente, por 96 e 24 horas, a 25 °C, em frascos de plástico ou vidro.
- Frascos de polímeros ABS (acrilonitrila – butadieno – estireno) podem rachar e vazar quando em contato com etoposídeo não diluído.
- Etoposídeo é compatível com soluções de Ringer lactato e manitol 10%, permanecendo estável por até 8 horas, em frascos ou seringas de vidro, a 25 °C, em concentrações que não excedam 0,4 mg/mL.
- Álcool benzílico e polissorbato 80 podem estar nas injeções de etoposídeo; cuidado com a administração em neonatos e crianças prematuras.

PACLITAXEL

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 6.1.3

Apresentação

- Solução injetável 6 mg/mL.

Indicações ^{5, 7, 322}

- Câncer de ovário.
- Câncer de mama.
- Câncer de pulmão.
- Sarcoma de Kaposi associado a aids.

Contra-indicações ^{5, 162}

- Hipersensibilidade a paclitaxel e componentes da formulação.
- Mielossupressão (contagem de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³ e 1.000 células/mm³ em pacientes com tumores sólidos e sarcoma de Kaposi, respectivamente).

Precauções ^{4, 5, 7, 86}

- Pré-medicação com corticosteróides para evitar reações de hipersensibilidade (choque anafilático, *rash* ou eritema, hipotensão, broncoespasmo) e edema.
- Quando administrado em infusão seqüencial, paclitaxel deve preceder o uso de derivados de platina para reduzir mielossupressão.
- Atentar para que não ocorra extravasamento durante a administração, pois o fármaco é vesicante.
- Evitar uso de ácido acetilsalicílico e consumo de bebida alcoólica.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Idosos são mais suscetíveis a efeitos adversos graves.
- Segurança e eficácia em pacientes pediátricos não estão estabelecidas.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez: D.

Esquemas de administração ^{4, 5, 7, 162, 323}

Observações:

Medicamentos Utilizados no Manejo das Neoplasias

- Deve ser administrado através de filtro com poros não maiores que 0,22 micra e de equipo de polipropileno.
- Pode ser infundido à velocidade de 3 a 24 horas.
- Fazer pré-medicação com dexametasona 4-8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3-5 dias, começando um dia antes da administração de paclitaxel.
- Se ocorrer extravasamento, parar a infusão; tentar retirar 3 a 5 mL de sangue/fluido para remover o agente; depois instilar 10 a 15 mL de solução fisiológica no cateter para diluir o vesicante.

Adultos

Câncer de ovário

- 175 mg/m², em infusão intravenosa por 3 horas, seguido de cisplatina (75 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 semanas), ou
- 135 mg/m², em infusão intravenosa por 24 horas, seguido de cisplatina (75 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 semanas), ou
- 135 mg/m², em infusão intravenosa por 24 horas, no dia 1 + cisplatina (75 mg/m², por via intraperitoneal) no dia 2 + paclitaxel (60 mg/m², por via intraperitoneal) no dia 8.

Câncer de mama

- 175 mg/m², em infusão intravenosa por 3 horas, a cada 3 semanas, ou
- 175 mg/m², em infusão intravenosa por 3 horas, a cada 3 semanas, após terapia com doxorubicina, num total de 4 ciclos.

Câncer de pulmão

- 135 mg/m², em infusão intravenosa por 24 horas + cisplatina (75 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 semanas).

Sarcoma de Kaposi

- 135 mg/m², em infusão intravenosa por 3 horas, a cada 3 semanas.

Em insuficiência hepática:

- A dose de paclitaxel deve ser ajustada de acordo com os níveis de transaminases e bilirrubina, como mostra a tabela abaixo:

Nível de transaminases		Nível de bilirrubina	Dose de paclitaxel
Infusão de 24 horas			
Menor que 2 X LSN	E	Menor ou igual a 1,5 mg/mL	135 mg/m ²
2 X LSN a menor que 10 X LSN	E	Menor ou igual a 1,5 mg/mL	100 mg/m ²
Menor que 10 X LSN	E	De 1,6 a 7,5 mg/mL	50 mg/m ²
Maior ou igual a 10 X LSN	Ou	Maior que 7,5 mg/mL	Não recomendado
Infusão de 3 horas			
Menor que 10 X LSN	E	Menor ou igual a 1,25 X LSN	175 mg/m ²
Menor que 10 X LSN	E	1,26 a 2 X LSN	135 mg/m ²
Menor que 10 X LSN	E	2,01 a 5 X LSN	90 mg/m ²
Maior ou igual a 10 X LSN	Ou	Maior que 5 X LSN	Não recomendado
LSN = Limite Superior Normal			

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Meia-vida: 13,1 a 52,7 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar e renal (1,3 a 12,6%).

Efeitos adversos ^{5, 162}

- Reações alérgicas, anafilaxia (2 a 4%).
- Mielossupressão, neutropenia (6 a 21%), trombocitopenia.
- Alopecia (90%), eritema.
- Náusea (30%), vômito (18%), diarreia (27%), estomatite (15%).
- Alterações nos exames de função hepática.
- Artralgia, mialgia (44%), miopatia.
- Trombose da artéria coronária, hipotensão (12%), bradicardia transitória (25%).
- Neuropatia periférica (71%).

Interações medicamentosas ^{5, 7}

- Vacinas de vírus ativo e rotavírus aumentam risco de infecção pelo vírus ativo.
- Aumento de efeito/toxicidade de paclitaxel: quinupristina/dalfopristina, cetoconazol, verapamil, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, teniposídeo, etoposídeo, vincristina, testosterona, etinilestradiol, tretinoína oral, uso de cisplatina antes de paclitaxel, doxorubicina, epirrubicina.
- Redução de efeito de paclitaxel: erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), fenitoína, fosfenitoína.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁻⁶

- Antes da diluição, armazenar a temperatura de 15 a 30 °C, em sua embalagem original e protegido da luz.
- Após diluição, a solução para infusão intravenosa se mantém estável por 27 horas em temperatura ambiente.
- Refrigeração e congelamento não afetam o produto. Nesses casos, se houver formação de precipitado, o mesmo se dissolverá ao retornar à temperatura ambiente, sob leve agitação.
- Deve ser estocado em frascos de vidro ou plástico (não-PVC).
- É compatível com solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio 0,9% e Ringer lactato.
- É incompatível com anfotericina B, clorpromazina, hidroxizina, metilprednisolona e mitoxantrona.

ATENÇÃO: não estocar este fármaco em recipientes de PVC.

SULFATO DE VIMBLASTINA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.3**Apresentação**

- Pó para solução injetável 10 mg.

Indicações ^{1, 4, 5}

- Carcinoma renal.
- Carcinoma de próstata.
- Carcinoma de bexiga.
- Carcinoma de mama (não responsivo a cirurgia endócrina e terapia hormonal).
- Carcinoma de testículo.
- Carcinoma de não-pequenas células de pulmão.
- Coriocarcinoma.
- Doença de Hodgkin (estádios II e IV).
- Doença de Letterer-Siwe (histiocitose das células de Langerhans).
- Linfoma linfocítico maligno.
- Linfomas disseminados de Hodgkin e não-Hodgkin.
- Micose fungóide.

- Púrpura trombocitopênica idiopática (refratária).
- Tratamento paliativo de sarcoma de Kaposi.
- Tumor de células germinativas de ovário.
- Tumores trofoblásticos.

Contra-indicações^{1, 5}

- Injeção intratecal.
- Hipersensibilidade a vimblastina e outros componentes da formulação.
- Infecções bacterianas não-controladas.
- Supressão grave da medula óssea.

Precauções^{1, 5}

- Reajustar dose em presença de neurotoxicidade.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Administrar somente por via intravenosa.
- Não utilizar em pacientes idosos e com caquexia.
- Evitar extravasamento (efeito vesicante).
- O desenvolvimento de nefropatia por ácido úrico em pacientes com linfoma pode ser prevenido pela hidratação adequada e, em alguns casos, pela administração do alopurinol. A alcalinização da urina pode ser necessária se aumentarem as concentrações séricas de ácido úrico.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁵

Adultos

Carcinoma de mama, coriocarcinoma, doença de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, histiocitose das células de Langerhans, micose fungóide, carcinoma testicular, linfoma linfocítico maligno, linfoma não-Hodgkin

- Primeira dose 3,7 mg/m², segunda dose 5,5 mg/m², terceira dose 7,4 mg/m², quarta dose 9,25 mg/m², quinta dose 11,1 mg/m², por via intravenosa, a intervalos semanais; aumentar a dose semanalmente até a dose máxima de 18,5 mg/m² ou até que a contagem de células brancas seja reduzida a 3.000 células por mm³; a dose de manutenção semanal deve ser maior do que a dose inicial e menor do que a dose máxima.

Carcinoma renal

- 0,1 mg/kg/dia, por via intravenosa, a cada 3 semanas + alfainterferona 2 a 3 milhões UI, por via subcutânea ou intramuscular, 3 vezes por semana na primeira semana; após, 18 milhões UI por semana nas semanas subsequentes.

Carcinoma de próstata

- 4 mg/m²/semana, por via intravenosa, por 6 semanas; intervalo de 2 semanas; repetir o ciclo ou até normalização do PSA.

Câncer não metastático de células não-pequenas de pulmão

- 4 mg/m²/dia, por via intravenosa, uma vez por semana até o dia 29, em combinação com cisplatina 80 a 120 mg/m². Após, administrar vimblastina a cada 2 semanas até o dia 43 ou até a última dose de cisplatina.

Carcinoma de bexiga

- Regime MVAC: vimblastina 3 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 2, 15 e 22; metotrexato 30 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 15 e 22; doxorrubicina 30 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 2; cisplatina 70 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 2. Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Púrpura trombocitopênica idiopática (refratária)

- 0,1 mg/kg (diluir em 500 a 2.000 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%), em infusão intravenosa por 6 a 8 horas; alternar com vincristina.

Tumor de células germinativas de ovário

- Regime PVB: cisplatina 20 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias; vimblastina 9 a 12 mg/m²/dia, em injeção intravenosa em *bolus* no dia 1;

bleomicina 20-30 UI/m²/dia, por via intravenosa, uma vez por semana. Repetir a cada 3 semanas, por 3 a 4 ciclos.

Crianças

Coriocarcinoma, não responsivo a outros agentes quimioterápicos

- 3 mg/m² quando usado em combinação com regimes quimioterápicos; modificações na dose devem ser guiadas pela tolerância hematológica.

Doença de Hodgkin (estádios II e IV)

- 6 mg/m² por via intravenosa em combinação com outro agente.

Histiocitose das células de Langerhans (monoterapia)

- 6.5 mg/m² por via intravenosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar e renal (20%).
- Meia-vida de eliminação: 20 horas.

Efeitos adversos ^{1, 5}

- Irritante aos tecidos, alopecia.
- Leucopenia e trombocitopenia.
- Constipação, náusea, vômito.
- Diminuição de sensibilidade e neuropatia periférica.
- Hipertensão (frequente).
- Hiperuricemia.
- Neurotoxicidade (raro).
- Azoospermia.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de vimblastina: fenitoína, antifúngicos azólicos, lopinavir/ritonavir, zidovudina, mitomicina C, quinupristina/dalfopristina.
- Diminuição de efeito de vimblastina: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, nevirapina, nafcilina, rifamicinas.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para aumentar a ingestão líquida durante e até 2 dias após a administração de vimblastina.
- Orientar para controlar a constipação com aumento da ingestão de fibras, vegetais e líquidos e exercícios regulares.
- Orientar para evitar vacinações sem prévia notificação.
- Orientar para evitar contato com pessoas com infecções, especialmente no período de baixa contagem de células sanguíneas.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6}

- Armazenar frascos sob refrigeração (2 e 8 °C).
- Reconstituir vimblastina 10 mg com 10 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% (preservado com álcool benzílico) para concentração final de 1 mg/mL. Esta solução permanece estável por 28 dias sob refrigeração.
- Etiquetar o recipiente da solução de sulfato de vimblastina com os seguintes dizeres: “FATAL SE DADA INTRATECALMENTE. APENAS PARA USO INTRAVENOSO” – “NÃO REMOVER ESTA ETIQUETA ATÉ O MOMENTO DA INJEÇÃO”.
- Não diluir a dose em volumes grandes do diluente.
- Não administrar por períodos prolongados.
- Incompatível com: anfotericina B, pantoprazol, lansoprazol, cefipima, furosemida.
- A estabilidade é variável quando misturada com cloridrato de doxorubicina e heparina sódica.
- Se ocorrer contaminação acidental, os olhos devem ser imediatamente lavados com água para prevenir irritação e possível ulceração da córnea.

ATENÇÃO: vimblastina deve ser usada apenas por administração intravenosa. Injeção intratecal causa neurotoxicidade fatal. Cuidado especial deve ser tomado durante a administração para evitar extravasamento da solução de vimblastina.

SULFATO DE VINCRIPTINA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 6.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 mg.

Indicações^{1, 5, 7, 322}

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin.
- Rabdmiossarcoma.
- Neuroblastoma cerebral.
- Tumor de Wilms.
- Sarcoma de Ewing.
- Mieloma.
- Câncer de pulmão de pequenas células.

Contra-indicações^{1, 5, 7, 86, 162}

- Hipersensibilidade a vincristina e outros alcalóides da vinca.
- Administração intratecal.
- Síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

Precaução^{5, 7}

- Reajustar dose em doença neuromuscular.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Cautela em idosos e lactentes, pacientes em radioterapia concomitante.
- Pode causar nefropatia aguda por ácido úrico, pelo que se recomenda prevenir com alopurinol.
- Evitar extravasamento.
- Categoria de risco gestacional (FDA): D.

Esquemas de administração^{5-7, 162, 323}

Observações:

- Diluir em solução de glicose a 5%, solução de cloreto de sódio a 0,9% ou Ringer lactato, até concentração máxima de 100 microgramas/mL em volume de pelo menos 10 mL.
- Não adicionar a solução a bicarbonato de sódio ou qualquer outra solução alcalina.
- A administração intravenosa deve ser lenta, durando pelo menos 1 minuto.
- Se ocorrer extravasamento, finalizar a dose em outra veia e aplicar hialuronidase (250 U) misturada a 6 mL de solução fisiológica, por via subcutânea, para dispersar o fármaco. Aplicar calor local por 1 hora, repetindo 4 vezes ao dia, por 3 a 5 dias. Elevar o membro afetado. Aplicação de gelo ou hidrocortisona é contra-indicada.

Adultos

- 0,03 a 1,4 mg/m²/semana, em injeção intravenosa em *bolus* ou infusão contínua prolongada (até cinco dias). Dose máxima: 2 mg.

Crianças

- Com menos de 10 kg: 0,05 mg/kg, por via intravenosa, uma vez por semana. Dose única máxima: 2 mg.
- Com mais de 10 kg: 1,5 a 2 mg/m², por via intravenosa, uma vez por semana. Dose única máxima: 2 mg.

Em insuficiência hepática:

- Bilirrubina direta de 1,5-3 mg/100 mL: diminuir a dose em 50%.
- Bilirrubina direta de 3-5 mg/100 mL: diminuir a dose em 25%.
- Bilirrubina direta acima de 5 mg/100 mL: omitir a dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Meia-vida de eliminação: 24 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (10 a 20%) e fecal (80%).

Efeitos adversos ^{5, 7, 162}

- Mielossupressão.
- Neuromiopia.
- Alopecia (20 a 70%).
- Náusea, vômito, constipação.
- Hipertensão ou hipotensão ortostática.
- Diplopia.
- Depressão do sistema nervoso central, confusão, paralisia de nervo craniano, febre, cefaléia, dificuldades motoras, tontura.

Interações medicamentosas ^{5, 7, 162}

- Aumento de efeito/toxicidade de vincristina: quinupristina/dalfopristina, itraconazol, cetoconazol, verapamil, diazepam, quinidina, dexametasona, ciclosporina, teniposídeo, etoposídeo, voriconazol, testosterona, etinilestradiol, tretinoína oral, asparaginase, zidovudina, nifedipino.
- Redução de efeito de vincristina: carbamazepina, fenitoína, nevirapina, fenobarbital, rifamicinas.
- Uso concomitante com filgrastim e sargramostim pode resultar em neuropatia periférica grave.
- Vincristina reduz a efetividade da digoxina.
- Com mitomicina C, vincristina pode induzir reações pulmonares agudas (respiração difícil, broncoespasmo) alguns minutos após a administração de vincristina em pacientes que receberam mitomicina C previamente (até 2 semanas antes).

Aspectos farmacêuticos ^{5, 7, 162}

- A solução deve ser armazenada sob refrigeração e protegida da luz.
- Se armazenada à temperatura ambiente (15 a 30 °C) permanece estável por 1 mês.
- Quando diluída em solução glicosada a 5%, mantém-se estável por 24 horas em vidro âmbar ou recipiente de PVC.
- Pode ser diluída em solução glicosada a 5%, solução de cloreto de sódio 0,9% ou Ringer lactato.
- Incompatível com solução de bicarbonato de sódio ou qualquer outra solução alcalina.
- Incompatível com cefepima, furosemida, idarrubicina, nutrição parenteral total.

ATENÇÃO: a administração de vincristina por via intratecal é fatal. Administrar este fármaco apenas por via intravenosa.

TENIPOSÍDEO

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.3

Apresentação

- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicações^{5, 6}

- Linfoma não-Hodgkin.
- Câncer de pulmão de pequenas células.
- Leucemia linfóide aguda.
- Neuroblastoma.

Contra-indicações⁵

- Hipersensibilidade ao teniposídeo ou óleo de rícino polioxilado.

Precauções⁵

- Em paciente com síndrome de Down, reduzir dose à metade no primeiro curso de tratamento.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D).
- Evitar extravasamento, pois o fármaco é irritante.
- Há risco de induzir leucemia secundária.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁵

Adultos

Linfoma não-Hodgkin

- Monoterapia: 30 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 10 dias; ou
- 50-100 mg/m²/dia, por via intravenosa, uma vez por semana; ou
- 60-70 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 3 e 4, a cada 2 a 3 semanas, em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida.

Câncer metastático de pequenas células de pulmão

- 120 mg/m²/dia, em infusão intravenosa, nos dias 1, 3 e 5, a cada 3 semanas, por no máximo 12 ciclos, em combinação com radioterapia.

Crianças

Leucemia linfóide aguda (refratária)

- 165 mg/m²/dia, por via intravenosa, em combinação com citarabina (300 mg/m²/dia, por via intravenosa), duas vezes por semana, em 8 a 9 ciclos, ou
- 250 mg/m²/dia, por via intravenosa, em combinação com vincristina (1,5 mg/m²/dia, por via intravenosa), uma vez por semana, por 4 a 8 semanas e com prednisona (40 mg/m²/dia, por via oral, por 28 dias).

Neuroblastoma:

- associação de doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatina e teniposídeo, com dosagem ótima não definida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (44%) e fecal (10%).
- Meia-vida de eliminação: 5 horas.

Efeitos adversos⁵

- Alopecia reversível (9%).
- Diarréia, mucosite, náuseas e vômitos.
- Anorexia.
- Astenia, tremor, febre, mal-estar.
- Anemia, leucopenia.
- Hipotensão (com infusão rápida).
- Reações de hipersensibilidade (5%).

Interações medicamentosas⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de teniposídeo: tolbutamida, salicilato de sódio.
- Redução de efeito de teniposídeo: fenobarbital, glicosamina, fenitoína.

Orientações aos pacientes⁴

- Orientar para evitar imunizações, especialmente contra poliovírus, e contato com pessoas próximas que receberam a vacina; se for imprescindível, para usar máscara de proteção.
- Orientar para evitar contato com pessoas com infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sanguíneas.
- Orientar para a frequência de surgimento de náuseas e vômitos, que podem ser reduzidos com a administração de antieméticos antes da dose do etoposídeo; neste caso, não interromper o tratamento.
- Orientar para evitar uso de álcool e ácido acetilsalicílico, pelo risco aumentado de sangramento gastrointestinal.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Armazenar sob refrigeração (2 a 8 °C) e protegido da luz.
- A injeção de etoposídeo, para administração intravenosa, deve ser diluída em solução injetável de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9% até concentrações finais de teniposídeo de 0,1 a 1 mg/mL. Acima desta concentração pode ocorrer precipitação do produto.
- As soluções com concentrações inferiores a 0,4 mg/mL permanecem estáveis por 24 horas a temperaturas de 15 a 30 °C. As soluções com 1 mg/mL devem ser utilizadas em até 4 horas.
- Não enxaguar o equipamento de infusão do teniposídeo com heparina, pois ocorre precipitação.
- O uso de recipientes de PVC não é recomendado para teniposídeo; utilizar material que não libere ftalatos.
- Incompatibilidades: anfotericina B lipossomal, dantroleno sódico, fenitoína sódica.

ATENÇÃO: mielossupressão grave e reações anafiláticas ocorrem com certa frequência durante o uso de teniposídeo.

6.1.4 Antibióticos

Bleomicina tem significativa atividade contra carcinoma escamoso de cérvix, tumores testiculares e ovarianos e linfomas. Produz mielo e imunossupressão mínimas, mas causa fibrose pulmonar e efeitos adversos cutâneos. Faz parte do esquema ABVD para doença de Hodgkin, embora sua contribuição para a cura seja incerta³²⁴.

Dactinomicina apresenta benefício clínico no tratamento de tumores sólidos em crianças (rabdomyosarcoma e tumor de Wilms) e coriocarcinoma (em conjunto com metotrexato). Tem ainda atividade antineoplásica em tumor de Ewing, sarcoma de Kaposi e sarcomas de tecidos moles.

Daunorrubicina é antibiótico antraciclínico, sendo usada primariamente para induzir remissões em leucemias linfoblástica aguda e mielóide aguda. Na leucemia mielóide aguda do adulto, daunorrubicina é o maior componente do regime padrão de indução de remissão. O mesmo ocorre na leucemia linfoblástica do adulto quando daunorrubicina é associada a vincristina e prednisona. Em crianças, os resultados não são tão promissores, mas pode contribuir para aumento na duração da remissão. Apresenta cardiotoxicidade.

Doxorrubicina é antibiótico antraciclínico que apresenta a atividade particular contra tumores sólidos humanos. Apresenta cardiotoxicidade. No carcinoma de mama metastático, doxorrubicina foi comparada a epirrubicina, mostrando igual eficácia quanto à sobrevida e menor toxicidade em onze ensaios clínicos randomizados³²⁵.

Idarrubicina é antibiótico antraciclínico usado isoladamente ou em combinação para induzir remissão em pacientes com leucemia mielóide aguda. Nesta neoplasia, tem substituído a combinação de daunorrubicina com ARA-C³¹². É terapia de segunda linha em portadores de leucemia linfóide aguda e câncer de mama avançado e refratário. Também tem sido utilizada em mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgkin. Não existem estudos que demonstrem claramente a superioridade da idarrubicina sobre outras antraciclinas em termos de eficácia e toxicidade, porém no tratamento de leucemias agudas, particularmente em pacientes em recaídas, torna-se uma alternativa importante devido à ausência de resistência cruzada. Em paciente com câncer de mama avançado, a administração oral de idarrubicina tem demonstrado diferentes graus de atividade³²⁶. Há benefício de idarrubicina na preparação de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea³²⁷. No tratamento de linfoma não-Hodgkin, a comparação entre protocolos CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, dexametasona) e CIOP (ciclofosfamida, idarrubicina, vincristina, dexametasona) demonstrou respostas iguais em eficácia e ligeira redução de alopecia e cardiotoxicidade para o CIOP³²⁸. A seleção de idarrubicina justifica-se por ausência de resistência cruzada, possibilidade de resposta em pacientes refratários e biodisponibilidade de formulação oral.

CLORIDRATO DE DAUNORRUBICINA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 20 mg.

Indicações^{1, 2, 5}

- Leucemia linfóide aguda.
- Leucemia mielóide aguda.

Contra-indicações^{2, 5}

- Hipersensibilidade a daunorrubicina e outros componentes da formulação.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Mielossupressão.

Precauções^{1, 2, 5}

- Cautela em pacientes com doença cardíaca prévia ou disfunção hepática ou renal (ver apêndice D).
- Cautela em pacientes que fizeram radioterapia de tórax ou quimioterapia com altas doses cumulativas de antraciclinas ou ciclofosfamida ou uso de outros agentes cardiotoxicos.
- Associa-se a toxicidade cardíaca relacionada a dose e a grave mielossupressão mesmo em doses terapêuticas.
- Lactentes e crianças são mais suscetíveis à toxicidade cardíaca.
- Evitar extravasamento.
- Pode ocorrer hiperuricemia secundária à rápida lise das células leucêmicas.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração^{4, 5}

Adultos

Leucemia linfóide aguda

- 45 mg (de daunorrubicina base)/m², por via intravenosa, nos dias 1, 2 e 3 de um ciclo de 32 dias, em combinação com vincristina, prednisona e asparaginase.

Leucemia mielóide aguda

- 45 mg (de daunorrubicina base)/m², por via intravenosa, nos dias 1, 2 e 3 do primeiro ciclo e nos dias 1 e 2 do segundo ciclo, em combinação com citarabina.

Crianças

Leucemia linfóide aguda (para indução de remissão em terapia combinada)

- 25-45 mg (de daunorrubicina base)/m², por via intravenosa, uma vez por semana, em combinação com vincristina e prednisona.

Leucemia mieloide aguda (terapia de indução em combinação com outros antineoplásicos)

- 30-60 mg (de daunorrubicina base)/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, em dias 1-3 do ciclo.

Observações:

- Em crianças menores de 2 anos ou com menos de 0,5 m² de superfície corporal, a dose deve ser calculada com base no peso corporal em kg.
- A dose cumulativa não pode exceder 300 mg/m² em crianças com mais de 2 anos.
- A dose cumulativa não pode exceder 400-600 mg/m² em adultos.
- Administração somente intravenosa, em injeção durante 1-5 minutos ou por infusão (em 100 mL de solução de glicose a 5% ou solução fisiológica) durante 15-30 minutos.
- Em caso de extravasamento: aplicar gelo imediatamente por 30-60 minutos; após alternar a cada 15 minutos no primeiro dia. Elevar a extremidade por 24-48 horas.

Ajuste de dose:

- Pacientes geriátricos: 30 mg (de daunorrubicina base)/m².
- Insuficiência hepática:
 - bilirrubina sérica entre 1,2 e 3 mg/mL: 75% da dose usual.
 - bilirrubina sérica entre 3 e 5 mg/mL: 50% da dose usual.
 - bilirrubina sérica superior a 5 mg/mL: omitir a dose.
- Insuficiência renal.
- Depuração da creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: 75% da dose usual.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal (40%) e renal (25%).
- Meia-vida de eliminação: 14-20 horas.

Efeitos adversos ^{4, 5}

- Alopecia reversível, reações alérgicas cutâneas (raras), escurecimento ou vermelhidão da pele.
- Náuseas, vômitos (50%), esofagite, estomatite, diarreia, ulceração gástrica.
- Coloração vermelha da urina.
- Cardiotoxicidade (mais freqüente em adultos).
- Hiperuricemia.
- Leucopenia, trombocitopenia, mielossupressão (dose dependente).

Interações medicamentosas ^{2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de daunorrubicina: trastuzumabe, clozapina.
- Diminuição de resposta imune a vacinas. Possível aumento no risco de infecção por vacina com vírus vivos.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Orientar para não interromper o uso do medicamento na presença de náuseas e vômitos.

- Orientar para evitar imunizações, especialmente contra poliovírus, e contato com pessoas próximas que receberam a vacina. Se for imprescindível, usar máscara de proteção.
- Orientar para os devidos cuidados para não se envolver em situações que determinem cortes e machucaduras, ou que exponham olhos e mucosas a infecção.
- Orientar para evitar o contato com pessoas com infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sanguíneas.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 4, 5, 6}

- 21,4 mg de cloridrato de daunorrubicina equivalem a 20 mg de daunorrubicina base.
- Reconstituir o pó no frasco original com 4 mL de água para injeção (5 mg/mL); retirar a dose desejada para uma seringa estéril contendo 10 a 15 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%. Infundir por 2 a 3 minutos por tubo Y (ou equivalente) acoplado a um sistema de infusão rápida contendo glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%.
- É incompatível com heparina sódica e solução de fosfato sódico de dexametasona.
- Soluções reconstituídas são estáveis por 24 horas em temperatura ambiente ou 48 horas entre 2 a 8 °C.
- Proteger da luz.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: a solução injetável de daunorrubicina é para uso intravenoso exclusivo. A administração deve ser dentro de um sistema de infusão rápida, apropriado e já instalado. O extravasamento do fármaco provoca necrose grave nos tecidos locais. Cardiotoxicidade manifesta-se por insuficiência cardíaca congestiva que pode ocorrer durante o tratamento ou meses a anos após a suspensão da terapia. Associa-se a dose cumulativa superior a 400-500 mg/m² em adultos e 300 mg/m² em crianças maiores de 2 anos. Mielossupressão grave ocorre em doses terapêuticas, induzindo infecções ou hemorragia.

CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 10 mg e 50 mg.

Indicações ^{1, 2, 5}

- Leucemia linfóide aguda.
- Leucemia mielóide aguda.
- Leucemia linfocítica crônica.
- Neuroblastoma.
- Mieloma múltiplo.
- Carcinoma de mama.
- Estádios avançados de câncer de bexiga, ovário, endométrio, tireóide, próstata, útero, estômago, pâncreas, fígado, pulmão.
- Linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin.
- Sarcomas ósseos e não ósseos.
- Mesotelioma.
- Tumores de células germinativas de ovário e testículo.
- Carcinoma de cabeça e pescoço.

- Neuroblastoma.
- Sarcoma de Kaposi relacionado com a aids.

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade a doxorrubicina e outros componentes da formulação.
- Mielossupressão pré-existente.
- Doses cumulativas prévias de doxorrubicina ou outras antraciclinas.
- Insuficiência cardíaca congestiva e arritmias.

Precauções^{4, 5}

- Disfunção hepática (ver apêndice C).
- Realizar avaliação cardíaca prévia ao tratamento, especialmente em pacientes de alto risco para cardiopatia e em crianças.
- Crianças apresentam maior risco para cardiotoxicidade tardia.
- A dose total não deve exceder 550 mg/m² ou 450 mg/m² em pacientes submetidos previamente a radioterapia em tórax ou quimioterapia com daunorubicina ou ciclofosfamida.
- Hiperuricemia secundária pode ocorrer por rápida lise das células leucêmicas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 4, 5}

Adultos

Leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica crônica, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi relacionado a aids, tumores em estádios avançados

- Monoterapia: 60 a 75 mg/m², por via intravenosa, a cada 21 dias.
- Em combinação com outro agente quimioterápico: 40 a 60 mg/m², por via intravenosa, a cada 21 dias ou 28 dias.

Mieloma múltiplo

- 9 mg/m², em infusão intravenosa contínua, diariamente (dias 1 a 4), em combinação com vincristina e dexametasona.

Câncer de mama (terapia adjuvante em mulher com linfonodo axilar positivo)

- 60 mg/m², por via intravenosa, em combinação com ciclofosfamida (600 mg/m², por via intravenosa) a cada 21 dias, por 4 ciclos.

Carcinoma de endométrio (em combinação com outro agente quimioterápico)

- 30 a 50 mg/m², por via intravenosa, a cada 21 dias ou 28 dias.

Crianças

- 35-75 mg/m², por via intravenosa, em dose única, a cada 21 dias, ou
- 20-30 mg/m², por via intravenosa, em dose única, semanalmente, ou
- 60-90 mg/m², em infusão intravenosa contínua, durante 96 horas, a cada 3-4 semanas.

Observações:

- Não deve ser administrada por vias intramuscular ou subcutânea.
- A administração intravenosa deve ser feita durante 3-5 minutos através de tubo Y (ou equivalente), acoplado a sistema de infusão rápida contendo cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, para evitar eritema local ou rubor facial.
- A infusão contínua deve usar linha central.
- Evitar extravasamento devido a risco de ulceração grave e necrose local.
- Em caso de extravasamento: aplicar gelo imediatamente por 30-60 minutos; após alternar a cada 15 minutos no primeiro dia. Elevar a extremidade por 24-48 horas.

Ajuste de dose:

- Insuficiência hepática:
 - Bilirrubina sérica entre 1,2 e 3 mg/mL: 75% da dose usual.

Medicamentos Utilizados no Manejo das Neoplasias

- Bilirrubina sérica entre 3,1 e 5 mg/mL: 50% da dose usual.
- Bilirrubina sérica superior a 5 mg/mL: omitir a dose.
- Insuficiência renal.
- Depuração da creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: 75% da dose usual.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar (40%) e renal (5 a 12%).
- Meia-vida de eliminação: 1-3 horas.

Efeitos adversos ⁵

- Alterações transitórias eletrocardiográficas, geralmente assintomáticas e autolimitadas.
- Alopecia.
- Náuseas, vômitos (21-55%), estomatite, esofagite, mucosite, ulceração do cólon.
- Anorexia.
- Arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva.
- Mielossupressão (75%).
- Coloração vermelha da urina.
- Necrose local ao extravasamento

Interações medicamentosas ^{2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de doxorubicina: alopurinol, ciclosporina, ciclofosfamida, mercaptopurina, estreptozocina, verapamil, paclitaxel, docetaxel, antifúngicos azólicos, clorpromazina, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, diclofenaco, fluoxetina, isoniazida, miconazol, inibidores da protease, cisplatina, zidovudina, clozapina.
- Diminuição de efeito de doxorubicina: glicosamina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, nevirapina, rifamicinas.
- Doxorubicina aumenta efeitos de: bupropiona, prometazina, propofol, selegilina, sertralina.
- Doxorubicina inibe os efeitos de estavudina.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Orientar para evitar imunizações, especialmente contra poliovírus, ou contato com pessoas próximas que receberam a vacina; se for imprescindível, usar máscara de proteção.
- Orientar para evitar o contato com pessoas com infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sanguíneas.
- Alertar para notificar imediatamente se ocorrer febre, tosse ou rouquidão, dores lombares, dor ou dificuldade para urinar.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6}

- Reconstituir o pó com cloreto de sódio 0,9% injetável na proporção de 5 mL para cada 10 mg, obtendo concentração de 2 mg/mL. Agitar até dissolução.
- Durante a manipulação, atenção para distinguir as diferentes concentrações contidas nos frascos (10 mg e 50 mg).
- Soluções de doxorubicina permanecem estáveis por 48 horas se armazenadas entre 2 e 8 °C e por 24 horas, entre 15 e 30 °C.
- Proteger da luz.
- A solução remanescente após utilização deve ser descartada.
- Incompatibilidades: heparina, furosemida, dexametasona, fluoruracila, succinato sódico de hidrocortisona, aminofilina, cefalotina.

ATENÇÃO: necrose tecidual grave pode ocorrer em caso de extravasamento durante a administração. Não deve ser administrada por vias intramuscular ou subcutânea. Cardiotoxicidade dependente de dose manifesta-se por insuficiência cardíaca congestiva que pode ocorrer durante o tratamento ou meses a anos após a suspensão da terapia. Leucemia mielóide aguda secundária associa-se ao uso de doxorubicina. Reduzir dose em pacientes com função hepática prejudicada. Doxorubicina pode determinar mielossupressão grave.

CLORIDRATO DE IDARRUBICINA

Maurício Fábio Gomes

Na Renome 2006: item 6.1.4

Apresentações

- Pó para solução injetável 10 mg.
- Cápsulas 5 mg e 25 mg.

Indicações^{2, 4, 5}

- Leucemia mielóide aguda (em combinação com outros agentes antileucêmicos).
- Câncer de mama avançado (pós-menopausa).

Contra-indicações^{2, 4, 5, 86}

- Hipersensibilidade a idarrubicina ou outras antraciclinas.
- Marcada mielossupressão prévia por quimioterapia ou radioterapia.
- Bilirrubina superior a 5 mg/dL.

Precauções^{2, 4, 5, 6, 86}

- Cautela em pacientes com arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia induzida por fármacos, hemorragias, doenças infecciosas, mielossupressão.
- Idosos e crianças com menos de 2 anos devem ser monitorados cautelosamente quanto ao risco da ocorrência de efeitos cardíacos.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Pode causar nefropatia urêmica em pacientes leucêmicos.
- Mucosite grave requer maior espaçamento entre administrações ou redução da dose de idarrubicina em 25%.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração^{2, 5, 6}

Adultos

Leucemia mielóide aguda

- Terapia de indução: 12 mg/m²/dia, por via intravenosa lenta (10-15 minutos), por 3 dias, associado ou não a citarabina (100 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua por 7 dias ou 25 mg/m², em injeção intravenosa em *bolus*, seguida por 200 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, por 5 dias), ou
- 8 mg/m²/dia, por via intravenosa lenta (10-15 minutos), por 5 dias.
- Terapia de consolidação, em combinação com outros agentes antileucêmicos: 10-12 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 2 dias.

Câncer de mama avançado (pós-menopausa)

- 30-45 mg/m², por via oral, no dia 1 de um ciclo, combinado com ciclofosfamida (200 mg/m²/dia, por via oral) nos dias 3 a 6. Repetir os ciclos a cada 3 semanas até o máximo de dose acumulada de 400 mg/m².

- Alternativamente: 15 mg/m²/dia, por via oral, por 3 dias ou 22,5 mg/m²/dia, por via oral, semanalmente.

Crianças

Leucemia mieloide aguda

- 8-10 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 3 dias, a cada 3 semanas.

Observações:

- Não deve ser administrada por vias intramuscular ou subcutânea.
- A administração intravenosa deve ser feita durante 3-5 minutos através de tubo Y (ou equivalente), acoplado a sistema de infusão rápida contendo cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, para evitar eritema local ou rubor facial.
- A infusão contínua deve usar linha central.
- Evitar extravasamento devido a risco de ulceração grave e necrose local.
- Em caso de extravasamento: aplicar gelo imediatamente por 30-60 minutos; após alternar a cada 15 minutos no primeiro dia. Elevar a extremidade por 24-48 horas.

Ajuste de dose:

- Insuficiência hepática:
 - Bilirrubina sérica entre 1,5 e 5 mg/mL: 50% da dose usual.
 - Bilirrubina sérica superior a 5 mg/mL: omitir a dose.
- Insuficiência renal.
- Depuração da creatinina endógena inferior a 2 mL/minuto: 75% da dose usual.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 4, 5, 6}

- Pico de concentração plasmática: 1 a 5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar (8% por via oral e 17% por via intravenosa), renal (16%).
- Meia-vida de eliminação: 22 horas (em monoterapia) e 20 horas (em combinação com outros agentes), 45 horas (metabólito ativo).

Efeitos adversos ^{2, 4, 5}

- Alterações transitórias eletrocardiográficas, geralmente assintomáticas e autolimitadas.
- Alopecia (25-30%), erupções cutâneas (11%), urticária.
- Diarréia (9-22%), náusea (86%), vômitos (30-60%), estomatite (11%), mucosite, hemorragia gastrointestinal (30%).
- Cefaléia.
- Arritmia cardíaca, dor torácica, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio.
- Mielossupressão, anemia (oral 34% e intravenosa 100%), leucopenia.
- Hepatotoxicidade (<5%).
- Nefrotoxicidade (1%), coloração amarelo-escuro da urina.
- Doenças infecciosas.
- Atrofia testicular (infertilidade).
- Hiperuricemia.
- Necrose local ao extravasamento.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de idarrubicina: trastuzumabe
- Idarrubicina diminui a resposta imune a vacinas.

Orientações ao paciente ⁴

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Orientar para evitar imunizações, especialmente contra poliovírus, e contato com pessoas próximas que receberam a vacina; se for imprescindível, para usar máscara de proteção.
- Orientar para evitar o contato com pessoas com infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sanguíneas. Notificar imediatamente

se ocorrer febre, tosse ou rouquidão, dores lombares, dor ou dificuldade para urinar.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Estocar a temperaturas entre 15 e 30 °C e proteger da luz.
- Reconstituir o pó em solução de cloreto de sódio 0,9%, glicose a 5%, solução glicofisiológica 3,3% ou solução de Ringer lactato. Reconstituição em soluções alcalinas resulta em degradação de idarrubicina.
- Soluções reconstituídas são estáveis por 7 dias sob refrigeração (2 a 8 °C) e por 72 horas em temperatura ambiente (15 a 30 °C).
- É incompatível com heparina.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: a injeção de cloridrato de idarrubicina deve ser administrada vagarosamente em infusão intravenosa. livre. O extravasamento causa necrose tecidual local. Associa-se a cardiotoxicidade, levando à insuficiência cardíaca congestiva. Este risco é maior em pacientes com cardiopatias pré-existentes. Insuficiência renal ou hepática requerem ajuste de dose.

DACTINOMICINA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 6.1.4

Apresentação

- Solução injetável 100 microgramas/mL.

Indicações^{4, 5, 6, 8}

- Tumor de Wilms.
- Sarcoma de Ewing.
- Sarcoma de Kaposi.
- Sarcoma de tecidos moles.
- Sarcoma uterino.
- Coriocarcinoma.
- Melanoma.
- Neuroblastoma.
- Retinoblastoma.
- Tumor trofoblástico gestacional.
- Carcinoma testicular.

Contra-indicações ^{4, 5, 6, 8}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Crianças com menos de 6 meses.
- Herpes zoster e varicela concomitantes.

Precauções^{4, 5, 6, 8}

- Administrar intravenosamente e evitar extravasamento.
- Cautela em pacientes com hepatopatia, gota, litíase renal e irradiação pré-
via.
- Reduzir doses em pacientes com radioterapia simultânea.
- Evitar inalação e contato com pele, mucosas e olhos.
- Efeitos tóxicos aparecem 2-4 dias após iniciar tratamento e requerem 1-2
semanas para atingir o máximo.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração^{5, 6, 8}

Adultos

Tumor de Ewing, nefroblastoma

- 15 microgramas/kg, por via intravenosa, diariamente, por 5 dias (em combinação com outros antineoplásicos).

Tumor trofoblástico gestacional

- 12 microgramas/kg, por via intravenosa, diariamente, por 5 dias (sem combinação).

Carcinoma de testículo.

- 2.000 microgramas/m², por via intravenosa, dia 1, em combinação com ciclofosfamida, bleomicina, vimblastina, e cisplatina.

Tumores sólidos

- 10 a 15 microgramas/kg/dia, por via intravenosa, por 5 dias, a cada 2-3 semanas.

Sarcoma de Kaposi e outros sarcomas: melhor esquema de tratamento ainda não definido

Crianças acima de 6 meses

- 15 microgramas/kg/dia ou 400-600 microgramas/m²/dia, por via intravenosa, por 5 dias, a cada 3-6 semanas.

Observações:

- A dose de dactinomicina varia de acordo com tolerância do paciente, tamanho e localização da neoplasia e utilização de outras formas de terapia.
- A dose total por ciclo de 2 semanas não deve ultrapassar 15 microgramas/kg/dia ou 400-600 microgramas/m²/dia.
- Para pacientes obesos ou com edema calcular a dose com base na superfície corporal.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6, 8}

- Pico sérico: 2-5 minutos (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: 36 horas.
- Metabolismo: hepático (mínimo).
- Excreção: urina e bile.

Efeitos adversos^{4, 5, 8}

- Fadiga, mal-estar, febre, letargia.
- Náusea, vômito, diarreia, anorexia.
- Alopecia reversível, acne, eritema, escurecimento da pele, *rash*.
- Hipocalcemia.
- Mielossupressão, anemia.

Interações medicamentosas^{4, 5, 8}

- Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas na vigência de tratamento e até 3 meses após a suspensão da quimioterapia, devido à imunossupressão, o que pode acarretar infecções graves ou até mesmo fatais.
- Dactinomicina reforça o efeito da radioterapia.

Orientações aos pacientes^{4, 5, 6, 8}

- Orientar para evitar contato com pele e mucosas e, caso aconteça, para lavar a área afetada com água e sabonete por pelo menos 15 minutos.
- Orientar para evitar uso simultâneo de ácido acetilsalicílico, álcool e tabaco.
- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina ou imunização sem consulta prévia.

Aspectos farmacêuticos^{5, 6, 8}

- Armazenar frascos em temperatura entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz.
- Soluções reconstituídas são estáveis à temperatura ambiente, mas devem ser utilizadas em pouco tempo, por não conterem conservantes.
- Reconstituir a solução original com água para injeção estéril (sem conservantes). A solução resultante apresenta-se clara e com coloração dourada. Não reconstituir com cloreto de sódio 0,9% ou água para injeção bacteriostática (com conservante), pois pode ocorrer precipitação.

- Após a reconstituição, as soluções resultantes podem ser diluídas em solução injetável de glicose 5% ou solução injetável de cloreto de sódio para administração por infusão intravenosa.
- Incompatibilidades: filgrastim, riboflavina, água para injeção com conservantes (álcool benzílico e parabenos).

SULFATO DE BLEOMICINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 15 U.

Indicações^{1, 2, 4-6}

- Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, nasofaringe, colo do útero, pênis e vulva.
- Carcinoma testicular.
- Carcinoma epidermóide de esôfago.
- Derrame pleural neoplásico.
- Doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin (adjuvante para cirurgia e radioterapia em tratamento paliativo).
- Melanoma.
- Neoplasia trofoblástica gestacional.
- Osteossarcoma.
- Sarcoma de Kaposi relacionado a aids.
- Carcinoma de tireóide.

Contra-indicações^{1, 2, 4-6}

- Doença pulmonar grave.
- Hipersensibilidade ou reações idiossincráticas a bleomicina.

Precauções^{2, 4-6, 128}

- Idosos, fumantes e pacientes submetidos a radioterapia prévia são mais suscetíveis a fibrose pulmonar.
- Doses totais maiores que 400 U podem causar dificuldade respiratória e fibrose pulmonar (10%). Recomendam-se doses cumulativas máximas de 300 U para pacientes entre 60 e 69 anos, 200 U para pacientes entre 70 e 79 anos e 100 U para pacientes com mais de 80 anos.
- Tem potencial carcinogênico.
- Em 1% dos pacientes com linfomas pode ocorrer reação idiossincrática após primeira ou segunda doses, caracterizada por hipotensão, confusão mental, febre, dores e dispnéia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 4, 5, 6}

A correspondência da potência da bleomicina é de 1 mg para cada 1, 5 a 2,0 U.

Adultos

Carcinomas de células escamosas, carcinoma testicular

- 10-20 U/m² (0,25 a 0,5 U/kg), por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea, 1-2 vezes por semana.

Carcinoma de esôfago

- 10 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 3, após a administração de cisplatina (3 mg/kg, em infusão intravenosa rápida); seguidos de 10 mg/m²/dia, em infusão intravenosa, nos dias 4 a 6.

Derrame pleural neoplásico

- 60 U, em injeção única em *bolus* por via intrapleurar.

Doença de Hodgkin (adjuvante para cirurgia e radioterapia em tratamento paliativo)

- Regime MOPP/ABV (clormetina, vincristina, procarbazona, prednisona/doxorubicina, bleomicina e vimblastina: 10 U/m², por via intravenosa, no 8º dia; manutenção: 1 U/dia ou 5 U/semana, por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

Linfoma não-Hodgkin (adjuvante para cirurgia e radioterapia em tratamento paliativo)

- 10-20 U/m² (0,25 a 0,5 U/kg), por vias intramuscular ou subcutânea, 1-2 vezes por semana.

Melanoma, sarcoma de Kaposi (relacionado à aids)

- Administração intralesional de acordo com o volume do tumor, combinada com eletroquimioterapia: 0,5 U para 100 mm³; 0,75 U para 100-150 mm³; 1 U para 150-500 mm³; 1,5 U para 500-1.000 mm³; 2 U para 1.000-2.000 mm³; 2,5 U para 2.000-3.000 mm³; 3 U para 3.000-4.000 mm³; 3,5 U para 4.000- 5.000 mm³ e 4 U para volumes acima de 5.000 mm³. Lidocaína a 1% com vasoconstritor deve ser aplicada em torno do local.

Neoplasia trofoblástica gestacional

- 10 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 4 dias no regime PEBA (cisplatina, etoposídeo, bleomicina, doxorubicina), a cada 3 semanas, por 6 a 8 cursos.

Carcinoma de tireóide

- 30 mg/dia, em infusão intravenosa contínua, por 3 dias, no regime BAP (bleomicina, doxorubicina, cisplatina), a cada 3-4 semanas.

Observações:

- Devido ao risco de reações idiossincráticas em pacientes com linfoma, uma dose teste de 1 ou 2 U ou menos deve ser administrada de 2 a 4 horas antes de iniciar o tratamento efetivo.
- A administração intravenosa deve ser feita durante 10 minutos.
- A administração por vias intramuscular e subcutânea causa dor no local da injeção.

Reajuste de dose em insuficiência renal

- Depuração da creatinina endógena entre 10-50 mL/minuto: 75% da dose usual.
- Depuração da creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Pico sérico: 30 minutos (intramuscular).
- Metabolismo: parede intestinal, fígado, sangue, rins, pele e pulmões.
- Excreção: renal (50 a 70%, em forma inalterada).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 9 horas (intravenosa), 4 horas (subcutânea), 2 a 30 horas (insuficiência renal).

Efeitos adversos ^{2, 5, 6}

- Alopecia, perda das unhas, hiperqueratose palmar e plantar, eritema, erupção cutânea (8%), estrias, vesiculação, hiperpigmentação (50%), dor à palpação no local da administração intramuscular.
- Tremor, confusão mental, febre (25-50%).
- Náusea, vômitos, estomatite, anorexia, perda de peso, mucosite (30%).
- Hipotensão, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, síndrome de Raynaud.
- Mielossupressão (raro).
- Hepatotoxicidade.
- Nefrotoxicidade.

- Taquipnéia, tosse, dispnéia, estertores, pneumonite, fibrose pulmonar (5-10%), hipoxia e morte (1%).
- Reações anafiláticas.

Interações medicamentosas⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de bleomicina: lomustina, cisplatina.
- Bleomicina reduz efeito de fenitoína e digoxina.

Orientações ao paciente¹²⁸

- Orientar para evitar uso de tabaco, sob risco de desenvolvimento de fibrose pulmonar.
- Alertar para notificar qualquer sinal de problemas respiratórios, como tosse ou falta de ar.
- Alertar para evitar imunizações (vacinas) durante o uso de bleomicina.

Aspectos farmacêuticos⁴⁻⁶

- 1 U (USP) corresponde a 2.000 UI (UI unidades internacionais).
- Preparo para administração intravenosa: reconstituir o frasco com 15 U em 5 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%. Soluções para infusões prolongadas devem ser preparadas e administradas em frascos de vidro.
- Preparo para administração intramuscular e subcutânea: reconstituir o frasco com 15 U com 1-5 mL de água para injeção ou solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- Preparo para administração intrapleural: dissolver o frasco com 15 U em 50-100 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- Solução reconstituída permanece estável por 24 horas.
- Soluções não utilizadas em 24 horas devem ser descartadas.
- Estocar o produto sob refrigeração (2 a 8 °C) e ao abrigo da luz, o que mantém a estabilidade por 24 meses.
- Incompatibilidades: peróxido de hidrogênio, soluções de aminoácidos essenciais, riboflavina, dexametasona, furosemida, carbenicilina, cefazolina, cefalotina sódica, nafcilina sódica, benzilpenicilina sódica, metotrexato, mitomicina, succinato sódico de hidrocortisona, aminofilina, ácido ascórbico, terbutalina, soluções injetáveis de glicose a 5%.

ATENÇÃO: fibrose pulmonar é a forma de toxicidade mais grave associada à bleomicina. Sua ocorrência é maior em pacientes idosos que recebem doses totais acima de 400 U.

6.1.5 Compostos de platina

Carboplatina é análogo da cisplatina, tendo ações e utilização semelhantes, porém diferentes propriedades farmacocinéticas e perfil de efeitos adversos. Ambas apresentam resistência cruzada. Carboplatina é relativamente mais bem tolerada, com menos náusea, neurotoxicidade, nefrotoxicidade e ototoxicidade. A mielossupressão é mais evidente e se manifesta por trombocitopenia.³¹² Tais efeitos estão relacionados à dose, e sua incidência é considerada menor com carboplatina comparativamente a cisplatina. Também foram descritas reações de hipersensibilidade ao fármaco, mais prevalentes em pacientes tratadas por câncer ovariano e provavelmente atribuídas a terapia prolongada ou história de alergia prévia³²⁹. Em estudo retrospectivo³³⁰, não se observaram reações de hipersensibilidade no primeiro ciclo de tratamento. Na re-exposição, aquelas reações ocorreram em 9% das pacientes. Cisplatina substituiu carboplatina nessas pacientes, não ocorrendo hipersensibilidade. As comparações específicas entre os diferentes compostos de platina são difíceis porque os fármacos fazem parte de protocolos de estudo, em que se encontram em associação com outros antineoplásicos. Estudo randomizado³³¹ que comparou o regime M-CAVI (metotrexato, carboplatina e vimblastina) com o esquema M-VAC (metotrexato,

to, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina) em pacientes com câncer de bexiga mostrou que o primeiro foi menos tóxico, mas menos ativo do que o segundo. Assim, os regimes com carboplatina devem ser reservados a pacientes que não toleram tratamento com cisplatina. Outros dois esquemas foram aleatoriamente comparados em pacientes com carcinoma avançado urotelial: carboplatina + paclitaxel (CP) e M-VAC. A toxicidade foi maior no segundo esquema ($P = 0,0001$), mas não houve diferença nos índices de qualidade de vida. Pacientes tratados com CP e M-VAC tiveram sobrevida média de 13,8 meses *versus* 15,4 meses, respectivamente³³². Outro estudo³³³ comparou a eficácia de gencitabina e carboplatina (GC) com mitomicina, ifosfamida e cisplatina (MIC) ou mitomicina, vimblastina e cisplatina (MVP) em pacientes com carcinoma de pulmão não-pequenas células avançado. Não houve diferença de eficácia entre os esquemas. A toxicidade não hematológica foi comparável entre eles, exceto por alopecia que ocorreu mais nos pacientes que receberam MIC ou MVP. GC produziu maior toxicidade hematológica e necessitou de mais transfusões, mas determinou menor permanência hospitalar por complicações. Assim, carboplatina aparece como alternativa à cisplatina nos pacientes intolerantes a esta.

Cisplatina é o protótipo dos complexos de platina, sendo usada em câncer de testículo, ovário, cabeça e pescoço, bexiga e cólon. Pacientes com câncer de colo uterino localizado, submetidas à radioterapia, foram randomizadas para receber por seis semanas cisplatina isolada (grupo 1), cisplatina, seguida de fluoruracila e hidroxauréia (grupo 2) e hidroxauréia isolada (grupo 3). Os grupos que receberam cisplatina foram significativamente melhores do que hidroxauréia no que se refere à sobrevida ($P < 0,001$ para ambas as comparações)³³⁴.

CARBOPLATINA

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Renome 2006: item 6.1.5

Apresentação

- Pó para solução injetável 150 mg e 450 mg.

Indicações^{2, 5, 6}

- Câncer de cabeça e pescoço.
- Câncer de pequenas células e não-pequenas células de pulmão.
- Câncer de ovário avançado recorrente.
- Leucemia mielóide aguda.
- Linfoma não-Hodgkin (terapia de salvamento).

Contra-indicações⁵

- Hipersensibilidade a carboplatina, cisplatina, produtos contendo platina ou manitol.
- Mielossupressão significativa.

Precauções^{2, 5}

- Pacientes idosos tratados previamente com cisplatina apresentam maior risco de neuropatia periférica.
- Altas doses induzem alterações em testes de função hepática.
- A mielossupressão é dose-dependente.
- Em infusões sequenciais, carboplatina deve ser precedida pela administração de docetaxel ou paclitaxel para limitar a mielossupressão e aumentar a eficácia.
- Atentar para uso simultâneo de medicamentos indutores de nefrotoxicidade e ototoxicidade.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Lactação.

- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁵

Adultos

Câncer de cabeça e pescoço

- 180-360 mg/m², em infusão intravenosa contínua, por 5 dias, em combinação com fluoruracila (1 g/m²); repetir a cada 3-4 semanas.

Câncer de não-pequenas células de pulmão

- A dose (em mg) de carboplatina pode ser calculada pelo produto da área sob a curva (mg/mL/minuto) e a taxa de filtração glomerular (mL/minuto) somada a 25: $D = AUC \times (GFR + 25)$.

Câncer de pequenas células de pulmão

- Regime CEV (carboplatina, epirrubicina, etoposídeo): 300 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 a 3. Repetir a cada 4 semanas.

Câncer de ovário avançado recorrente (tratamento paliativo, incluindo pacientes tratados previamente com cisplatina)

- 360 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 1, a cada 4 semanas.

Câncer de ovário avançado

- 300 mg/m²/dia, por via intravenosa, em dose única, no dia 1, a cada 4 semanas, por 6 ciclos, em combinação com ciclofosfamida (600 mg/m²/dia, por via intravenosa).

Leucemia não-linfoblástica aguda

- 300 mg/m², em infusão contínua, por 5 dias; repetir em 3 semanas se houver sinais de remissão.

Crianças

Linfoma não-Hodgkin (terapia de salvamento)

- Regime ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposídeo): 635 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 3.

Observações:

- Administração intravenosa de 15 minutos a 24 horas, em infusão intravenosa contínua.
- Não utilizar agulhas ou outro material que contenha alumínio ao administrar/manipular carboplatina.
- Evitar extravasamento durante a administração.
- Ajuste de dose em insuficiência renal.
- Depuração da creatinina endógena de 59-41 mL/minuto: 250 mg/m², no dia 1.
- Depuração da creatinina endógena de 40-16 mL/minuto: 200 mg/m², no dia 1.
- Depuração da creatinina endógena de 15 mL/minuto: omitir a dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- A carboplatina é degradada em platina no organismo.
- Metabolismo: hepático (mínimo).
- Excreção: renal (60 a 80%).
- Meia-vida de eliminação: 2 a 6 horas.
- O fármaco é removido eficientemente por hemodiálise.

Efeitos adversos⁵

Alopecia

- Hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia (usualmente assintomáticas).
- Náusea, vômito, estomatite.
- Mielossupressão, trombocitopenia (37%), leucopenia (27-38%).
- Perda auditiva (19%).
- Neuropatia periférica (até 10%).
- Reações de hipersensibilidade (2% a 9,2%).

Interações medicamentosas⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de carboplatina: fármacos nefrotóxicos e ototóxicos, docetaxel e paclitaxel, topotecano.

Orientações aos pacientes^{2, 4, 5, 128}

- Orientar para evitar imunizações.
- Orientar para evitar contato com pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido vacina de poliovírus oral.

Aspectos farmacêuticos^{5, 6}

- Armazenar os frascos em temperatura entre 15 e 30 °C e proteger da luz.
- Reconstituir a solução original com água para injeção ou solução injetável de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%. A concentração final deve ser de 10 mg/mL.
- Solução para infusão contínua por períodos superiores a 24 horas não deve ser preparada com solução injetável de cloreto de sódio 0,9%, pois há perda de atividade nesse período.
- A solução diluída com glicose a 5% permanece estável durante 7 dias.
- Carboplatina precipita em presença de alumínio, pelo que agulhas, seringas, cateteres ou equipos não podem conter alumínio.
- Incompatibilidade: fluoruracila, mesna, bicarbonato de sódio, anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, tiopental sódico, cloridrato de procaïnâmica, fenitoína sódica, lansoprazol, folinato de cálcio.

ATENÇÃO: pode ocorrer mielossupressão grave relacionada à dose, resultando em infecção ou sangramento. Anemia secundária ao acúmulo de doses pode requerer transfusão sangüínea. Considerar a potencial ocorrência de reações anafiláticas.

CISPLATINA

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2006: item 6.1.5

Apresentação

- Solução injetável 1 mg/mL.

Indicações^{1, 4-6}

- Adenocarcinoma de esôfago.
- Câncer de tireóide.
- Câncer avançado de bexiga.
- Câncer de cabeça e pescoço.
- Câncer de não-pequenas células de pulmão.
- Câncer de endométrio.
- Câncer de mama.
- Câncer gástrico.
- Câncer ovariano.
- Carcinoma de endométrio.
- Carcinoma do trato biliar.
- Hepatoblastoma.
- Neuroblastoma avançado.
- Carcinoma metastático de testículo.

Contra-indicações^{1, 5}

- Hipersensibilidade a cisplatina ou a produtos contendo platina.
- Mielossupressão.
- Deficiências renal ou auditiva pré-existentes.

Precauções^{1, 5}

- Todos os pacientes devem receber hidratação adequada (1-2 litros) 24 horas antes e depois da administração de cisplatina.
- Pacientes idosos são mais suscetíveis a toxicidade.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Não utilizar em ciclos repetidos quando a contagem de plaquetas for inferior a 100.000/mm³.
- Ajustar dose quando a cisplatina for utilizada no regime TCF (docetaxel, cisplatina, fluoruracila).
- Evitar extravasamento.
- A segurança em crianças não está bem estabelecida.
- Crianças são mais suscetíveis à ototoxicidade que se manifesta por zumbidos, perda auditiva para frequências altas e eventualmente surdez permanente.
- Em infusões seqüenciais, carboplatina deve ser precedida pela administração de docetaxel ou paclitaxel para limitar a mielossupressão e aumentar a eficácia.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração⁵**Adultos***Adenocarcinoma de esôfago*

- Regime ECF (epirrubicina, cisplatina, fluoruracila): 60 mg/m²/dia, por via intravenosa, a cada 3 semanas, por até 8 ciclos.

Câncer de tireóide

- Cisplatina combinada com doxorrubicina; dosagem ótima não estabelecida.

Câncer avançado de bexiga

- 50 a 70 mg/m², por via intravenosa, a cada 3 a 4 semanas.

Câncer de cabeça e pescoço

- 100-120 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, nos dias de 8 a 12; repetir a cada 28 dias por 3 ciclos; em combinação com mitoguazona e fluoruracila.

Câncer de não-pequenas células de pulmão

- 75 a 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 1; repetir a cada 21 dias, por 6 ciclos. Em combinação com gencitabina e vinorelbina.

Câncer de endométrio

- Em combinação: cisplatina, doxorrubicina e paclitaxel; a dose ótima ainda não foi estabelecida.

Câncer de mama

- Regime CAP (doxorrubicina, cisplatina e ciclofosfamida) nos dias de 1 a 3; repetir a cada 21 dias, por no máximo 6 ciclos; a dose ótima ainda não foi estabelecida.

Câncer gástrico

- Docetaxel (75 mg/m², em infusão intravenosa por 1 hora), seguido por cisplatina (75 mg/m², em infusão intravenosa, por 1 a 3 horas) no dia 1; seguidos por fluoruracila (750 mg/m²/dia, em infusão intravenosa por 24 horas, por 5 dias. Repetir a cada 3 semanas.

Câncer ovariano

- Paclitaxel (135 mg/m², em infusão intravenosa por 24 horas, no dia 1), seguido de cisplatina 100 mg/m², por via intraperitoneal, no dia 2.

Carcinoma de endométrio (estádios III e IV)

- Regime TAP (doxorrubicina, cisplatina, paclitaxel): doxorrubicina (45 mg/m²/dia, por via intravenosa), seguida imediatamente por cisplatina 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, no dia 1; seguidos por paclitaxel (160 mg/m²,

em infusão intravenosa por 3 horas) no dia 2; filgastrim (5 microgramas/kg, por via subcutânea) nos dias 3 a 12. Repetir a cada 21 dias, por 7 ciclos.

Carcinoma do trato biliar

- Regime ECF (epirrubicina, cisplatina, fluoruracila): epirrubicina (50 mg/m²/dia, por via intravenosa) e cisplatina (60 mg/m²/dia, por via intravenosa) no dia 1; repetir a cada 21 dias; fluoruracila 200 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua de 24 horas, ao longo de todo curso do tratamento.

Carcinoma metastático de testículo

- 10-20 mg/m²/dia, por via intravenosa, acompanhada de ifosfamida (1,2 g/m²/dia, por via intravenosa) dos dias 1 a 5; vimblastina (0,11 mg/kg/dia, por via intravenosa) nos dias 1 e 2. Repetir a cada 3 semanas, por 4 ciclos. Mesna deve acompanhar a quimioterapia.

Crianças

Hepatoblastoma (pré e pós-operatório)

- 80 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua de 24 horas no dia 1; doxorubicina (30 mg/m²/dia, por via intravenosa) nos dias 2 e 3. Repetir a cada 21 dias, por 4 ciclos antes da cirurgia e por 2 ciclos após a cirurgia. A dose máxima cumulativa para cisplatina é de 480 mg/m² e para a doxorubicina é de 360 mg/m². A dose em crianças com menos de 10 kg deve ser determinada com base no peso.

Neuroblastoma avançado

- Regime CAV (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina), em 4 cursos, seguidos do regime PVP (cisplatina e etoposídeo).

Observações:

- Não usar seringas, equipos, cateteres de alumínio.
- A velocidade de infusão é de 1 mg/minuto.
- Extravasamentos de menos de 20 mL não exigem tratamento.
- Reajuste em insuficiência renal.
- Depuração da creatinina endógena de 50-10 mL/minuto: 50% da dose usual.
- Depuração da creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: omitir dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Metabolismo: não enzimático; inativação por grupos sulfidríla em tecidos e corrente circulatória; ligações covalentes com tiossulfato e glutatona.
- Excreção: renal (mais de 90%) e fecal (10%).
- A cisplatina não é dialisável.
- Meia-vida de eliminação: 16 a 53 horas.

Efeitos adversos⁵

- Náuseas e vômitos (76 a 100%).
- Alopecia.
- Mielossupressão (frequente).
- Elevação de enzimas hepáticas.
- Hipocalcemia, hipomagnesemia.
- Reação de hipersensibilidade.
- Hérnia cerebral, encefalopatia, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, convulsões.
- Ototoxicidade.
- Nefrotoxicidade (frequente).

Interações medicamentosas⁵

- Aumento de efeito/toxicidade de cisplatina: vinorelbina, topotecano, paclitaxel, docetaxel, doxorubicina, tacrolimo.
- Diminuição de efeito: tiossulfato de sódio.

- Uso simultâneo de furosemida ou manitol minimiza a nefrotoxicidade.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

Orientar para evitar contato com pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido vacina oral contra poliomielite.

Aspectos farmacêuticos^{5, 6}

- Armazenar frascos em temperaturas entre 15 e 25 °C, protegidos da luz. Não refrigerar.
- A solução em frascos multidose permanece estável por 28 dias se protegida da luz e mantida em temperaturas entre 15 e 25 °C.
- Soluções de grande volume contendo cisplatina devem ser protegidas da luz quando infundidas por períodos superiores a 6 horas.
- A cisplatina é compatível com soluções injetáveis de cloreto de sódio 0,9% e em soro glicofisiológico (5% / 0,45%).
- A cisplatina é degradada em soluções contendo bissulfito, metabissulfito, cloreto de potássio.
- Incompatibilidade com: fluoruracila, mesna, bicarbonato de sódio, tiotepa, amifostina, anfotericina B, lansoprazol, pantoprazol, cloridrato de cefepima, dantroleno sódico, diazepam, piperacilina/tazobactam e soluções de nutrição parenteral total.
- A cisplatina reage com alumínio, formando precipitado; portanto, agulhas, seringas, cateteres ou equipamentos contendo alumínio não devem ser utilizados para administrá-la.

ATENÇÃO: nefrotoxicidade, mielossupressão, náuseas e vômitos ocorrem com frequência e são dose-dependentes. Ototoxicidade com perda de audição e surdez é mais pronunciada em crianças. Existe risco de reações anafiláticas minutos após a administração de cisplatina. Erros de dosagem podem ocorrer quando cisplatina é confundida com carboplatina nas prescrições médicas.

6.1.6 Outros agentes citotóxicos

Asparaginase é enzima considerada para tratamento padrão de leucemia linfocítica. Reações de hipersensibilidade estão entre os efeitos adversos predominantes.

Hidroxiuréia tem atividade antileucêmica, como sensibilizadora de radiação e indutora de hemoglobina fetal em doença de células falciformes. Também é indicada em trombocitopenia essencial e policitemia vera. É administrada oralmente, e sua toxicidade é baixa.

ASPARAGINASE

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 6.1.6

Apresentação

- Solução injetável 10.000 UI.

Indicações^{1, 2, 4}

- Leucemia linfocítica aguda.
- Linfoma.

Contra-indicações

- Pancreatite ativa ou história de pancreatite.
- Hipersensibilidade a asparaginase ou outro componente da formulação.

Precauções^{2, 3, 4}

- Reações alérgicas graves podem ocorrer, tendo como fatores de risco administração intravenosa, terapia prolongada, terapia prévia com asparaginase e terapia intermitente. Recomenda-se fazer teste intradérmico com 0,1 a 0,2 mL de solução com concentração de 2-250 U/mL, antes da primeira dose do tratamento. Observar o paciente por 15-30 minutos. Falsos-negativos ocorrem em 80% das vezes com doses de 2-50 unidades.
- Cautela em pacientes com disfunção hepática e coagulopatias.
- Pode alterar testes de função da tireóide.
- Evitar imunizações com vacinas de vírus vivos.
- Lactação.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{3, 4}

Adultos

Leucemia linfocítica aguda

- Indução: 200 UI/kg/dia, em infusão intravenosa, por 28 dias. A remissão completa é obtida entre 1 e 3 meses.
- Consolidação: 5.000-10.000 U/m²/dia, em infusão intravenosa, por 7 dias, a cada 3 semanas, ou
- 10.000-40.000 UI, em infusão intravenosa, a cada 2-3 semanas, ou
- 6.000-12.000 UI/m², em injeção intramuscular profunda, utilizando solução com concentração de 10.000 U/mL.

Crianças

Leucemia linfocítica aguda.

- Indução: 2.000 UI/m²/dia, em infusão intravenosa, por 10 dias, iniciando no 220 dia do período de tratamento com vincristina e prednisona.
- Consolidação: 6.000-10.000 UI/m²/dia, em infusão intravenosa, por 14 dias, ou
- 6.000 UI/m², em injeção intramuscular profunda, nos dias 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, e 28, em combinação com vincristina e prednisona.

Observações:

- A dosagem deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais do paciente, com base na resposta clínica e/ou toxicológica.
- A injeção intramuscular profunda deve ser feita em músculo de grande volume. O volume em único sítio de aplicação deve ser limitado a 2 mL; se for maior, 2 sítios devem ser utilizados.
- A infusão intravenosa de 50-250 mL em solução de glicose a 5% ou solução fisiológica deve durar no mínimo 60 minutos.
- Evitar administrar intravenosamente à noite e ter à mão epinefrina, difenidramina e hidrocortisona.
- Regime de dessensibilização pode ser feito em paciente que reagem à dose-teste.
- Iniciar com 1 unidade e dobrar a dose a cada 10 minutos até que a quantidade total acumulada alcance a dose programada para aquele dia de tratamento, conforme exemplo na tabela abaixo.
- Esquema de dessensibilização à asparaginase.

Tabela 1. Esquema de dessensibilização à asparaginase.

Número de Injeções	Dose (UI)	Dose Total Acumulada (UI)
1	1	1
2	2	3
3	4	7

Número de Injeções	Dose (UI)	Dose Total Acumulada (UI)
4	8	15
5	16	31
6	32	63
7	64	127
8	128	255
9	256	511
10	512	1023
11	1024	2047
12	2048	4095
13	4096	8191
14	8192	16383
15	16384	32767
16	32768	65535
17	65536	131071
18	131072	262143

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4, 5}

- Pico sérico: concentrações 50% mais baixas na administração intramuscular em comparação à infusão intravenosa.
- Duração de efeito: baixas concentrações sanguíneas de asparaginase permanecem por 7 a 10 dias após a suspensão de tratamento.
- Meia-vida de eliminação: 39 a 49 horas (intramuscular), 8 a 30 horas (intravenosa).
- Metabolismo: degradação sistêmica.
- Excreção: renal (traços).

Efeitos adversos^{2, 4, 5}

- Efeitos imediatos: febre, dores, náuseas, vômitos (50-60%).
- Coma (25%), estupor, confusão mental, desorientação, convulsões (10-60%), sonolência, fadiga, depressão, alucinações.
- Náuseas e vômitos, perda de apetite, estomatite, cólica abdominal (70%), pancreatite aguda (15%), pseudocisto do pâncreas.
- Elevação de enzimas hepáticas.
- Uremia (66%).
- Diabetes, hiperglicemia, alterações lipídicas.
- Anemia, leucopenia, hipofibrinogenemia, depressão dos fatores V, VII, VIII e IX da coagulação, trombose venosa profunda, hemorragia cerebral, trombocitopenia.

Interações medicamentosas^{3, 4}

- Aumento de efeito/toxicidade de asparaginase: corticosteróides, vincristina, mercaptopurina.
- Asparaginase pode reduzir efeitos de metotrexato.

Orientações ao paciente¹³

- Alertar para não utilizar este medicamento concomitantemente ao ácido acetilsalicílico.
- Alertar para não tomar qualquer tipo de vacina sem antes notificar.
- Orientar para interromper lactação durante o uso deste medicamento.
- Reforçar a necessidade de aumentar a ingestão de líquidos.

Aspectos farmacêuticos^{3, 4}

- Utilizar os procedimentos adequados para o manuseio e descarte de quimioterápicos.

- A solução de asparaginase é incompatível com borracha.
- Estocar frascos estéreis de asparaginase (não-reconstituída) em temperatura inferior a 8 °C.
- Solução não-reconstituída é estável por 48 horas em temperatura ambiente (de 15 a 30 °C).
- Soluções reconstituídas e não utilizadas devem ser estocadas entre 2 e 8 °C e descartadas após 8 horas ou se estiverem turvas.
- Preparo para administração intravenosa: reconstituir com água estéril ou solução de cloreto de sódio a 0,9% e utilizar dentro de 8 horas. O volume de reconstituição é de 5 mL para frascos de 10.000 UI.
- Preparo para infusão intravenosa: a solução reconstituída deve ser diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução aquosa de dextrose 5%. Infundir dentro de 8 horas e somente se estiver límpida.
- Preparo para administração intramuscular: reconstituir frasco de 10.000 UI com 2 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% ; utilizar dentro de 8 horas somente se estiver límpida; a agitação normal do frasco durante a reconstituição não inativa a enzima.

ATENÇÃO: recomenda-se que asparaginase seja administrada em ambiente hospitalar sob estreita supervisão de médico oncologista e com equipamentos e medicamentos para manejo de reação anafilática.

HIDROXIURÉIA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.1.6

Sinonímia

- Hidroxicarbamida.

Apresentação

- Cápsula 500 mg.

Indicações^{2, 4, 5}

- Leucemia mielóide crônica.
- Câncer de células escamosas de pescoço e cabeça (em combinação com radioterapia).
- Carcinoma do colo uterino.
- Câncer de não-pequenas células de pulmão.
- Melanoma.
- Carcinoma de ovário.
- Carcinoma prostático.
- Anemia falciforme.
- Psoríase.

Contra-indicações^{4, 5}

- Hipersensibilidade a hidroxiuréia e qualquer componente da formulação.
- Mielossupressão grave.

Precauções^{4, 5}

- Causa macrocitose que pode simular deficiência de ácido fólico.
- Causa sedação, pelo que se deve ter cautela com tarefas que exijam atenção, como dirigir e manejar máquinas.
- Bebida alcoólica potencializa os efeitos sedativos.
- Cautela em pacientes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia prostática, obstrução de colo vesical.
- Mielossupressão é mais presente em pacientes com radioterapia ou quimioterapia prévias. Quando as contagens de leucócitos e plaquetas forem inferior

res a, respectivamente, 2.500/mm³ e 100.000/mm³, interromper o tratamento até normalização das células sanguíneas.

- Idosos apresentam mais sensibilidade a efeitos adversos, especialmente os anticolinérgicos.
- Leucemias secundárias são associadas à terapia de longo prazo para doenças mieloproliferativas.
- É preciso corrigir anemia grave antes de iniciar a terapia com hidroxiuréia.
- Nefropatia por ácido úrico em pacientes com leucemia ou linfoma pode ser prevenida por hidratação oral adequada e, em alguns casos, administração de alopurinol. A alcalinização da urina pode ser necessária se as concentrações séricas de ácido úrico estiverem elevadas.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁵

Adultos

Leucemia mielóide crônica resistente

- 20 a 30 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária, por 6 semanas.
- Câncer de células escamosas de pescoço e cabeça (em combinação com radioterapia).
- 80 mg/kg, por via oral, em dose única, a cada terceiro dia, com início 7 dias antes de começar a irradiação; duração indefinida.
- Melanoma, carcinoma de ovário, recorrente, metastático ou inoperável e outros tumores sólidos.
- Terapia intermitente: 80 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária, a cada 3 dias.
- Terapia contínua: 20 a 30 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária.

Anemia falciforme (profilaxia)

- 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária; aumentar em incrementos de 5 mg/kg/dia, a cada 12 semanas, até dose máxima tolerada: 35 mg/kg/dia.

Psoríase

- 2.000-1.500 mg/dia, por via oral, em dose única diária ou fracionada.

Reajuste em insuficiência renal

- Depuração de creatinina endógena entre 50 e 10 mL/minuto: 50% da dose usual.
- Depuração de creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: 20% da dose usual.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Absorção gastrointestinal (acima de 80%).
- Pico sérico: 2 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (80%, sendo 50% em forma inalterada) e pulmonar (exalada como CO₂).
- Meia-vida de eliminação: 3-4 horas.

Efeitos adversos⁵

- Sedação, cefaléia, fadiga, nervosismo, tontura, tremor, parestesia, convulsão.
- Xerostomia.
- Visão borrada.
- Mielossupressão.
- Espessamento de secreções brônquicas.
- Mutagenicidade e leucemia secundária na terapia em longo prazo.

Interações medicamentosas^{2, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de hidroxiuréia: fluoxetina, benzodiazepinas, álcool, zidovudina, zalcitabina, didanosina, fluoruracila, clozapina.

- Hidroxiuréia modula metabolismo e citotoxicidade de citarabina.
- Hidroxiuréia pode precipitar pancreatite, hepato e neurotoxicidade associadas a didanosina ou estavudina.

Orientações aos pacientes⁴

- Orientar para ingerir com muita água.
- Orientar para não ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Orientar para lavar as mãos antes e após o contato com frascos ou cápsulas.
- Orientar para a possibilidade de esvaziar o conteúdo da cápsula dentro de um copo e ingerir imediatamente, especialmente aos pacientes com dificuldades de deglutição.
- Orientar para evitar qualquer vacina, durante e logo após o tratamento, sem notificação.
- Orientar para evitar contato com pessoas com infecções.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- Guardar o medicamento em recipiente fechado e em temperatura ambiente, ao abrigo de umidade e luz direta.
- Evitar congelamento.

ATENÇÃO: hidroxiuréia é mutagênica e clastogênica. Policitemia vera, trombocitopenia e leucemias secundárias têm ocorrido com terapia de longo prazo para doenças mieloproliferativas.

6.2 Terapia hormonal

6.2.1 Progestógeno

Megestrol é considerado na terapia hormonal de segunda linha para câncer de mama metastático dependente de hormônio. O benefício é dependente de dose e de receptores hormonais presentes. Também é indicado para tratamento de carcinoma endometrial, previamente a cirurgia e radioterapia, com benefício alcançado em um terço das pacientes³¹². Adicionalmente melhora o apetite e restaura o bem-estar em pacientes caquéticos em estágios avançados de câncer ou aidéticos. Progestógenos também mostram benefício em câncer de próstata e de rim.

ACETATO DE MEGESTROL

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.2.1

Apresentação

- Comprimido 160 mg.

Indicações^{2, 4-6, 335}

- Carcinoma de mama (tratamento paliativo).
- Carcinoma de endométrio (tratamento paliativo).
- Caquexia/anorexia associadas com aids ou câncer.
- Sangramento uterino.

Contra-indicações⁵

- Hipersensibilidade ao acetato de megestrol ou a qualquer outro componente da formulação.
- Gravidez.

Precauções^{4, 5, 6}

- Cautela em pacientes com diabetes ou hiperglicemia, história de doença tromboembólica.

- Há possibilidade de insuficiência adrenal na retirada de megestrol após uso prolongado.
- Categoria de risco gestacional (FDA): X (ver apêndice A).
- Segurança e efetividade não foram estabelecidas em crianças e idosos.

Esquemas de administração ^{2, 4-6, 335}

Adultos

Carcinoma de mama

- 160 mg/dia, por via oral, por 2 meses de tratamento contínuo; a dose pode chegar a 800-1.600 mg/dia em câncer de mama avançado metastático.

Carcinoma de endométrio

- 40 a 320 mg/dia, por via oral, em doses divididas, por 2 meses de tratamento contínuo.
- Caquexia/anorexia associadas com aids ou câncer.
- 800 mg/dia, por via oral, no primeiro mês; manutenção: 400 mg/dia, por via oral, até o quarto mês.

Sangramento uterino

- 40 mg, por via oral, 2-4 vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Pico de concentração: 1 a 3 horas.
- Duração de efeito: 3 a 12 meses (em média 7 meses).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (em média 66,4%) e fecal (em média 19,8%).
- Meia-vida de eliminação: 15 a 100 horas (em média 38 horas).

Efeitos adversos ^{2, 4, 5, 336}

- Efeitos mais graves: insuficiência adrenal, anemia, trombose venosa profunda, tromboflebite e embolia pulmonar.
- Hipertensão (8%), edema, palpitação, cardiomiopatia.
- Erupções cutâneas (2 a 12%), prurido, alopecia, sudorese.
- Insônia, cefaléia (10%), confusão, convulsões, depressão.
- Impotência, mascaramento do início da menopausa, hiperglicemia (16% com doses altas de megestrol).
- Diarréia, flatulência, indigestão, vômitos.
- Aumento de apetite e ganho de peso (mais de 50%).
- Sangramento endometrial na retirada.

Interações medicamentosas ^{4, 5}

- Dofetilida aumenta o risco de cardiotoxicidade de megestrol.

Orientações ao paciente ⁴

- Alertar para ter cuidado ao dirigir ou desenvolver atividade que requeira atenção porque o medicamento pode causar tontura.
- Orientar para notificar a ocorrência de sangramento uterino continuado por mais de 3 meses.
- Orientar para notificar suspeita de gravidez ou atraso menstrual.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar os comprimidos a 25 °C, em recipiente bem fechado.

ATENÇÃO: o uso de acetato de megestrol em câncer de mama ou endométrio sob controle pode promover a piora do quadro.

6.2.2 Análogo de hormônios liberadores de gonadotrofina

Leuprorrelina é análogo de GNRH usado em câncer de próstata com metástases à distância.

ACETATO DE LEUPRORRELINA

Larissa Niro

Na Rename 2006: itens 6.2.2 e 17.1

Sinonímia

- Acetato de leuprolida.

Apresentação

- Pó para suspensão injetável 3,75 mg (Depot).

Indicações^{2, 4, 5}

- Câncer de próstata avançado (tratamento paliativo).
- Endometriose.
- Anemia devida a leiomioma uterino (tratamento pré-operatório associado a ferro).
- Puberdade precoce central.

Contra-indicações^{2, 3, 4}

- Hipersensibilidade a leuprorrelina ou aos análogos do hormônio liberador de gonadotrofina.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Gravidez e lactação.
- Osteoporose grave.
- Metástase vertebral.
- Presença de obstrução urinária no câncer de próstata.

Precauções^{2, 3, 4}

- História familiar de osteoporose ou pacientes com doença osteometabólica.
- Uso crônico de outros fármacos que reduzem a densidade dos ossos, incluindo álcool e tabaco.
- Cautela em pacientes com sintomas psiquiátricos, pois se associa a déficit de memória, alteração de humor e depressão.
- O local da injeção deve ser alternado.
- Métodos contraceptivos não-hormonais devem ser usados durante todo o período do tratamento com análogos de gonadorrelina.
- Idosos: estudos apropriados da relação da idade com os efeitos da leuprorrelina não foram executados na população geriátrica. Entretanto, este medicamento é freqüentemente usado em pacientes idosos, especialmente para o tratamento de câncer de próstata, e problemas específicos dos idosos que limitariam a utilização deste medicamento nestes pacientes não são esperados.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).
- Lactação.

Esquemas de administração^{2, 3, 4}

Adultos

- Câncer de próstata avançado: 3,75 a 7,5 mg, por via intramuscular, a cada 4 semanas.
- Endometriose: 3,75 mg por via intramuscular, como dose única nos primeiros 5 dias do ciclo menstrual; repetir a cada mês até o máximo de 6 meses.
- Anemia devido a leiomioma uterino: 3,75 mg por via intramuscular, uma vez por mês até o máximo de 3 meses.

Crianças

- Puberdade precoce central: 0,3 mg/kg/dose, por via intramuscular, a cada 4 semanas, usando no mínimo um total de 7,5 mg, a cada 4 semanas. Se necessário, a dose pode ser aumentada progressivamente em 3,75 mg a cada 4 semanas, até um total de 15 mg a cada 4 semanas.
- Para crianças pesando até 25 kg: 7,5 mg.
- Para crianças pesando entre 25 e 37,5 kg: 11,25 mg.
- Para crianças pesando mais que 37,5 kg: 15 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- A biodisponibilidade depois de injeção intramuscular com a formulação de depósito é estimada em cerca de 90%.
- Aumento transitório das concentrações de testosterona e estradiol ocorre nas primeiras semanas de tratamento. Níveis de castração e pós-menopausa ocorrem em 2 a 4 semanas, respectivamente.
- A eliminação renal é menor que 5% de uma dose de 3,75 mg.
- Amenorréia ocorre freqüentemente após 1 a 2 meses de tratamento. No câncer de próstata o início do efeito se dá após 2 a 4 semanas.
- O sistema hipofisário-gonadal restabelece a função normal em 4 a 12 semanas após a suspensão do tratamento, e o ciclo menstrual retorna em 60 a 90 dias.

Efeitos adversos^{2, 3, 4, 5}

- Apoplexia hipofisária (estado mental alterado, colapso cardiovascular, visão dupla, cefaléia, alterações visuais, vômitos).
- Distúrbio trombótico, leucopenia, trombocitopenia.
- Embolia pulmonar.
- Edema periférico, arritmias cardíacas ou palpitações, angina ou infarto do miocárdio, hipotensão, síncope.
- Eritema, dor, endureção, granulomas e abscesso estéril são particularmente associados com injeções de depósito de análogos de gonadorrelina (incidência de 5%); necrose hemorrágica e fraqueza generalizada.
- Alopecia (5,3%).
- Fogacho (50%), amenorréia, sangramento vaginal profuso, efeitos androgênicos, aumento de peso, diminuição da libido. Os análogos da gonadorrelina causam efeitos adversos similares aos da menopausa nas mulheres e orquiectomia nos homens e incluem suor, disfunção sexual, secura vaginal ou sangramento, e ginecomastia ou mudanças no tamanho dos seios.
- Diminuição do tamanho dos testículos, impotência, exacerbação transitória do câncer de próstata.
- Dor em ossos, músculos e articulações, parestesia.
- Exacerbação de depressão, alteração do humor, cefaléia, tontura, anorexia, paralisia, distúrbios de memória.
- Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Interações medicamentosas³

- A resposta terapêutica à leuprorrelina pode ser afetada por fármacos que afetam a secreção hipofisária de gonadotrofinas, como outra terapia hormonal concomitante e corticosteróides.
- Espironolactona e levodopa podem estimular as gonadotrofinas.
- Fenotiazínicos, antagonistas da dopamina, digoxina e hormônios sexuais podem inibir a secreção de gonadotrofinas.

Orientações ao paciente¹³

- Recomendar que a injeção intramuscular de depósito seja administrada por profissional habilitado. Os locais de aplicação das injeções devem ser alternados periodicamente.
- Alertar para a possibilidade de, no tratamento de anemia devido a leiomioma uterino ou endometriose, ocorrer amenorréia ou períodos menstruais irregulares.
- Alertar para notificar caso a menstruação regular não ocorra durante o tratamento e também caso não ocorra dentro de 60 a 90 dias após a suspensão do medicamento.
- Orientar para não usar contraceptivos orais durante o tratamento e sim outras formas de contracepção. Suspender se houver suspeita de gravidez.

- Alertar que o uso de leuprorrelina pode prejudicar a fertilidade, suprimindo a produção do esperma em homens e causando anovulação na maioria das mulheres, geralmente reversível depois da suspensão.

Aspectos farmacêuticos³

- Devido às diferentes características de liberação, uma dose fracionada das formulações de depósito de 3 ou 4 meses não é equivalente à mesma dose da formulação de depósito de 1 mês e não deve ser dada em seu lugar.
- Armazenar em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Não congelar e manter ao abrigo da luz.
- Acetato de leuprorrelina (depot) para injeção é reconstituído com um volume apropriado de diluente fornecido pelo fabricante; a suspensão deve ser agitada completamente para dispersar as eventuais partículas.

6.2.3 Antiestrógenos

Tamoxifeno é usado para obter remissão de câncer de mama após a ooforectomia. Havendo resultado, a terapia se prolonga indefinidamente. No entanto, o seguimento de uso por mais de cinco anos não mostrou maior eficácia, e houve tendência a piorarem os desfechos nas mulheres em terapia prolongada³³⁷. Também tem sido prescrito profilaticamente em pacientes em alto risco de câncer de mama³³⁸. É usado em terapia adjuvante no início da doença e terapia de casos de doença avançada. A combinação de tamoxifeno com análogo de GNRH mostrou efeito sinérgico, com taxas de sobrevida superiores às dos fármacos isolados³³⁹. Tamoxifeno aumenta a incidência de câncer endometrial em 2 a 3 vezes em mulheres pós-menopáusicas mais velhas,³⁴⁰ sendo necessário monitorar sangramento vaginal em mulheres com útero *in situ*³⁴¹. Também aumenta o risco de tromboembolismo.

CITRATO DE TAMOXIFENO

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.2.3

Apresentação

- Comprimidos 10 mg e 20 mg.

Indicações ^{1, 2, 5, 86, 335, 336, 342}

- Carcinoma de mama avançado.
- Carcinoma de mama metastático em mulheres e homens.
- Carcinoma de mama intraductal *in situ*.
- Tratamento de infertilidade na mulher.

Contra-indicações ⁵

- Terapia com varfarina.
- Trombose venosa profunda e embolia pulmonar.
- Hipersensibilidade a tamoxifeno ou outro componente da formulação.

Precauções ^{1, 2, 5}

- A relação benefício/risco do tratamento do carcinoma intraductal *in situ* deve ser pesada, pela ocorrência dos eventos adversos sérios associados a citrato de tamoxifeno nessa condição.
- Monitorar alterações endometriais.
- Cautela em pacientes com hiperlipidemias, leucopenia, trombocitopenia.
- Risco aumentado de tromboembolismo, anormalidades hepáticas, alterações visuais quando usado com fármacos antineoplásicos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}

Carcinoma de mama avançado ou metastático

- 20 mg, por via oral, em dose única diária.
- Tratamento adjuvante: 20-40 mg, por via oral, diariamente, em dose única ou em 2 vezes, por 5 anos.
- Profilaxia: 20 mg, por via oral, em dose única diária, por 5 anos.

Carcinoma de mama intraductal in situ (para evitar risco de doença invasiva)

- 20 mg, por via oral, em dose única diária, por 5 anos.

Infertilidade anovulatória

- 20 mg, por via oral, em dose única diária, nos dias 2, 3, 4 e 5 do ciclo.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Pico sérico: 5 horas.
- Início de resposta: entre 4 e 10 semanas.
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: fecal (26 a 51%) e renal (9-13%).
- Meia-vida de eliminação: 5 a 7 dias; 14 dias (metabólito ativo).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 336, 342}

- Fogachos (17-60%), amenorréia, distúrbios menstruais com períodos irregulares, corrimento e/ou sangramento vaginal, dor pélvica, fibrose uterina, prurido vulvar.
- Náuseas (3-21%).
- Acidente vascular cerebral, retenção hídrica (2-25%), trombose (1%).
- Alterações na córnea, catarata (8%), retinopatia.
- Malignidades uterinas (risco aumentado em 2-5 vezes após tratamento de 5 anos).
- Embolia pulmonar, raramente pneumonite intersticial.
- Alopecia, erupção cutânea, penfigóide.
- Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e síndrome de Stevens-Johnson.

- Leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Interações medicamentosas^{1, 4, 5}

- Aumento de efeito/toxicidade de tamoxifeno: fluoruracila, ciclofosfamida, metotrexato, mitomicina.
- Diminuição de efeito de tamoxifeno: isoflavonas de soja, erva-de-são-joão, aminoglutetimida, bexaroteno.
- Tamoxifeno intensifica o efeito anticoagulante de varfarina.
- Tamoxifeno reduz níveis plasmáticos de anastrozol e letrozol.

Orientações ao paciente^{2, 5, 86, 336}

- Recomendar o uso de métodos contraceptivos, com exceção dos anticoncepcionais hormonais.
- Orientar para notificar suspeita de gravidez.
- Orientar para não fumar nem ingerir bebida alcoólica.
- Orientar para ingerir em horários diferentes das refeições, com bastante água.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- Armazenar em temperaturas entre 20 e 25 °C, em recipiente bem fechado e resistente a luz e umidade.

ATENÇÃO: a relação benefício/risco do tratamento do carcinoma intraductal *in situ* deve ser avaliada, pela ocorrência de eventos sérios potencialmente associados ao citrato de tamoxifeno nessa condição.

6.2.4 Inibidor enzimático

Anastrozol é inibidor de terceira geração da aromatase. É usado em câncer de mama responsivo a hormônio, inicial ou avançado, de mulheres pós-menopáusicas. Em fase inicial de câncer de mama, mostrou mais eficácia em retardar recorrência e aparecimento de tumor contralateral primário do que tamoxifeno³⁴³. Em câncer avançado, foi significativamente superior a acetato de meggestrol e tamoxifeno em termos de eficácia e tolerabilidade^{344, 345}.

ANASTROZOL

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2006: item 6.2.4

Apresentação

- Comprimido 1 mg.

Indicações^{3, 4, 5, 335}

- Carcinoma de mama avançado, localizado ou metastático, em mulheres na pós-menopausa.
- Carcinoma de mama com receptores estrogênicos em mulheres na pós-menopausa.

Contra-indicações^{3, 4, 5}

- Hipersensibilidade a anastrozol ou outro componente da formulação.
- Em mulheres que ainda não entraram na menopausa.
- Gravidez.

Precauções^{3, 4, 5}

- Em mulheres antes da menopausa, segurança e eficácia ainda não foram estabelecidas.
- Há risco de osteoporose.
- Cautela em pacientes com hiperlipidemias.
- Tamoxifeno não pode ser usado concomitantemente.
- Lactação.
- Categoria de risco gestacional: D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{3, 4}

Adultos

Carcinoma de mama avançado

- 1 mg/dia, por via oral, uma vez ao dia.

Carcinoma de mama localizado e operável

- 1 mg/dia, por via oral, uma vez ao dia, por 3 meses antes da cirurgia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 5}

- A absorção pode ser diminuída na presença de alimentos.
- Resposta inicial: 24 horas.
- Pico de resposta: 2 semanas.
- Duração de efeito: até 7 dias após a administração de dose única.
- Metabolismo: hepático (85%).
- Excreção: fecal (85%) e renal (11%).
- Meia-vida de eliminação: 40-50 horas.

Efeitos adversos ^{4, 5}

- Anorexia, vômito e diarreia.
- Vertigem, sonolência, cefaléia, depressão, astenia.
- *Rash* cutâneo.
- Edema periférico, vasodilatação.
- Aumento da frequência de tosse e faringite.
- Tromboflebite (2-5%).
- Hipercolesterolemia (7%).
- Anemia, leucopenia, distúrbios tromboembólicos.
- Fraturas ósseas, artralgia (10-15%), redução da densidade mineral óssea.
- Sangramento vaginal (1-5%).
- Reações de hipersensibilidade (raras).

Interações medicamentosas ⁴

- Diminuição de efeito de anastrozol: tamoxifeno, estrógenos.

Orientações à paciente ¹²⁷

- Evitar ingestão próxima ou durante as refeições.
- Suspender diante de suspeita de gravidez.
- O tratamento não deve ser interrompido se surgirem, eventualmente, náuseas, vômitos e diarreia.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar em temperatura ambiente (15-30 °C), protegendo de umidade.
- Não deve ser refrigerado ou congelado.

ATENÇÃO: o uso de anastrozol deve ser exclusivo para mulheres na pós-menopausa.

6.3 Adjuvantes da terapêutica antineoplásica

Filgrastim é fator de crescimento mielóide com indicação em profilaxia de neutropenia secundária a quimioterapia antineoplásica, com exceção da leucemia mielóide crônica e síndromes mielodisplásicas.³⁴⁶ Metanálise³⁴⁷ mostrou redução de 20% em neutropenia febril em crianças submetidas à quimioterapia antineoplásica, com menor duração de hospitalização, porém sem reduzir a mortalidade associada à infecção. Filgrastim reduz a duração da neutropenia e o período de hospitalização na terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea³⁴⁸. Pode ser usada em neutropenias não-oncológicas, como anemia aplástica, neutropenia congênita grave, neutropenia crônica idiopática e cíclica,³⁴⁹⁻³⁵² e também em neutropenia persistente em pacientes com infecção por HIV em fase avançada³⁵³. Revisão sistemática Cochrane³⁵⁴ mostrou que filgrastim não reduziu mortalidade em neonatos com neutropenia severa por

infecções graves, nem preveniu infecções em neonatos de alto risco. Não foi referida toxicidade em nenhum dos estudos compilados.

Folinato de cálcio é usado para tratamento corretivo de mielossupressão em pacientes que usam metotrexato. Há efeito protetor em relação à toxicidade oral e gastrointestinal de metotrexato. Não se pode afirmar de que ácido fólico seja diferente de ácido folínico, porém este é mais custo-efetivo³⁵⁵.

Mesna tem uso restrito em profilaxia de cistite hemorrágica induzida por uso de ciclofosfamida e ifosfamida. Altas doses de mesna, co-administradas, se contrapõem à nefrotoxicidade daqueles antineoplásicos por conjugar acroleína, seu metabólito. Mesna não se opõe aos efeitos sistêmicos de ciclofosfamida e ifosfamida. Simultaneamente, vigorosa ingestão de líquidos é recomendada, sendo necessária hidratação parenteral quando altas doses são usadas.

Ondansetrona, antagonista de receptores pós-sinápticos da serotonina (5-HT₃), é usada na prevenção e controle da náusea e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia³⁵⁶. Duas metanálises não demonstraram diferenças significativas entre diferentes representantes^{357, 358}. Assim, a escolha do fármaco deve levar em consideração, fundamentalmente, os custos do medicamento. Revisão sistemática³⁵⁹ de cinco ensaios clínicos – quatro utilizando ondansetrona e um granisetrona – concluiu que ondansetrona é mais eficaz que placebo ou metoclopramida em prevenir vômito, nas primeiras 24 horas, em pacientes submetidos à radioterapia de corpo inteiro ou abdome superior (NNT aproximadamente de 2,5).

Pamidronato é usado para inibir osteólise em pacientes com doenças oncológicas. Pode reduzir dor óssea e outros eventos relacionados a metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata. Em série de casos,³⁶⁰ 67% dos pacientes com aumento de níveis de PSA reduziram o rápido metabolismo ósseo com pamidronato. Em câncer de mama, a terapia adjuvante pode associar-se a perda óssea. Ensaio clínico randomizado e duplo-cego³⁶¹ comparou pamidronato a placebo durante três meses em 40 mulheres pré-menopáusicas com diagnóstico recente de câncer de mama. A quimioterapia induziu amenorréia e perda óssea que foi prevenida com pamidronato. Em pacientes com mieloma múltiplo, o uso de bisfosfonados associou-se a osteonecrose de mandíbula. Isso foi mais evidente com uso de ácido zoledrônico. A maior inter-relação se deu com quimioterapia, idade avançada, sexo feminino, anemia, procedimentos dentários e uso de talidomida em mieloma múltiplo.

Dexametasona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona são glicocorticóides que, por sua função linfólítica e imunossupressora são usados no tratamento de leucemia aguda em crianças e linfoma maligno em crianças e adultos, aumentando o número de remissões hematológicas temporárias que ocorrem em 30% das crianças³¹². Glicocorticóides coadjuvam esquemas múltiplos para tratamento de doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo. Exercem efeito corretivo sobre a neutropenia induzida pelos citostáticos. Dexametasona, particularmente, é usada em combinação com radioterapia, diminuindo edema relacionado a tumores existentes em mediastino, cérebro e medula espinhal. Na presença de metástases cerebrais, dexametasona não pode ser suspensa abruptamente porque leva a rápida recrudescência dos sintomas³¹². Todos os representantes, em doses equípotentes, apresentam a mesma eficácia.

CLORIDRATO DE ONDANSETRONA

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: itens 6.3 e 15.4

Apresentações

- Comprimidos 4 mg e 8 mg.
- Solução injetável 2 mg/mL.

Indicações ^{2, 4, 5, 7, 9}

- Profilaxia de náusea e vômito induzidos por antineoplásicos com moderado e alto potencial emetogênico.
- Profilaxia de náusea e vômito induzidos por radioterapia.
- Profilaxia de náusea e vômito em pós-operatório.

Contra-indicação ^{2, 4, 5, 7, 9}

- Hipersensibilidade à ondansetrona.

Precauções ^{2, 4, 5, 7, 9, 13}

- Sensibilidade cruzada com antagonistas seletivos dos receptores 5-HT₃.
- Não estimula o peristaltismo gástrico ou intestinal. Não usar em substituição à sucção nasogástrica.
- Pode mascarar distensão progressiva de íleo ou gástrica.
- Pacientes com menos de 4 meses devem ser cuidadosamente monitorados.
- Idosos não necessitam ajustes de dose.
- Usar com cautela em pacientes com hepatopatia (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3, 4, 5, 7, 9}

Adultos

Profilaxia de náusea e vômito induzidos por quimioterapia

- Oral: 8 mg, 30 minutos antes da quimioterapia, repetidos em 8 horas e a cada 12 horas por 1 a 2 dias.
- Intravenosa: 0,15 mg/kg, 30 minutos antes da quimioterapia, repetidos 4 e 8 horas após a dose inicial.

Profilaxia de náusea e vômito induzidos por radioterapia

- Radioterapia abdominal com dose única ou fracionada: 8 mg, por via oral, 1 a 2 horas antes da radioterapia e a cada 8 horas após a primeira dose, por 1 a 2 dias.
- Radioterapia total do corpo: 8 mg, por via oral, 1 a 2 horas antes de cada sessão.

Profilaxia de náusea e vômito no pós-operatório

- 16 mg, por via oral, 1 hora antes da indução da anestesia.
- 8 mg, por via intravenosa, imediatamente antes da indução da anestesia.

Crianças

Profilaxia de náusea e vômito induzidos por quimioterapia

- De 4 a 11 anos: 4 mg, por via oral, 30 minutos antes da quimioterapia; repetir 4 e 8 horas após a dose inicial e prosseguir com 4 mg a cada 8 horas por 1 a 2 dias.
- De 6 meses a 18 anos: 0,15 mg/kg, por via intravenosa, 30 minutos antes da quimioterapia, repetidos 4 e 8 horas após a primeira dose. Alternativamente, 3 a 5 mg/m², imediatamente antes da quimioterapia (dose única máxima de 8 mg), seguidos por 4 mg, por via oral, a cada 8 horas, por até 5 dias.

Profilaxia de náusea e vômito induzidos por radioterapia

- Radioterapia abdominal com dose única ou fracionada: 8 mg, por via oral, 1 a 2 horas antes da radioterapia e a cada 8 horas após a primeira dose, por 1 a 2 dias.

- Radioterapia total do corpo: 8 mg, por via oral, 1 a 2 horas antes de cada sessão.

Profilaxia de náusea e vômito no pós-operatório

- 2 a 12 anos: 0,1 mg/kg (máximo 4 mg), por via intravenosa, como dose única, antes, durante ou após a indução da anestesia.

Administração

- Injeção intravenosa: administrar por 2 a 5 minutos como solução não diluída.
- Infusão intravenosa: diluir em 50 mL de solução de glicose a 5%, cloreto de sódio 0,9% ou Ringer. Administrar por, pelo menos, 15 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 7, 9}

- Boa absorção após administração oral, atingindo pico em 2 horas. Alimentos aumentam a absorção.
- Início de ação: 30 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 3 a 6 horas.

Efeitos adversos ^{2, 4, 5, 7, 9}

- Constipação (6 a 9%), diarreia (3 a 7%).
- Dor de cabeça (9 a 27%).
- Mal-estar e mal-estar fadiga (9 a 13%).
- Tontura (8%), ansiedade (6%).
- Retenção urinária (5%).
- Reação no sítio de injeção (4%).
- Parestesia (2%).
- Aumento das enzimas hepáticas (1-10%).
- Disritmia cardíaca (grave – inferior a 1%), parada cardíaca (grave – inferior a 1%), hipotensão (grave – inferior a 1%), bradicardia (grave – inferior a 1%), angina (grave – inferior a 1%).
- Broncoespasmo (grave – inferior a 1%), laringoespasmo (grave – inferior a 1%).
- Anafilaxia (grave – inferior a 1%).

Interações medicamentosas ⁵

- O efeito da ondansetrona pode ser diminuído por: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifamicina, erva-de-são-joão.
- Ondansetrona pode aumentar os efeitos de: apomorfina, tioridazina, pimozida e mesoridazina.
- O uso concomitante com ciclofosfamida pode resultar em decréscimo da exposição sistêmica à ciclofosfamida.

Orientações aos pacientes ^{4, 9}

- Orientar para ingerir uma dose oral adicional se ocorrer vômito em até 30 minutos após a administração. Consultar o médico, se o vômito persistir.
- Orientar para a ingestão independentemente do horário das refeições.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 7, 9}

- Armazenar o comprimido entre 2 e 30 °C, protegido da luz.
- A solução injetável deve ser diluída com glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, ficando estável por até 48 horas à temperatura ambiente.
- Devido ao risco de contaminação microbiana, deve ser usada em até 24 horas.
- Não misturar com soluções alcalinas, pois pode precipitar.
- Não congelar.

DEXAMETASONA

(ver página 126)

FILGRASTIM

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2006: item 6.3

Apresentação

- Solução injetável 300 microgramas/mL.

Indicação

- Uso restrito em casos de neutropenia grave induzida por fármacos citotóxicos.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade a proteínas derivadas de *Escherichia coli* ou a filgrastim.
- Quimioterapia mielossupressiva ou radioterapia concomitantes.

Precauções^{2, 5, 13}

- Cautela em síndrome respiratória aguda grave em adultos, especialmente em pacientes com neutropenia e sepse, leucemia mielóide aguda secundária, anemia falciforme, história de infiltração pulmonar ou pneumonia.
- Não administrar no período de 24 horas antes ou após a quimioterapia citotóxica.
- Monitorar leucocitose duas vezes por semana.
- Risco de síndrome mielodisplástica ou leucemia mielóide quando usado em pacientes com neutropenia congênita.
- Monitorar aumento do baço, pois há risco de crescimento e ruptura.
- Monitorar densidade óssea, pois há risco de osteoporose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{2, 5, 13}

Adultos e crianças

Neutropenia febril após quimioterapia mielossupressiva

- 5 microgramas/kg/dia, por vias subcutânea ou intravenosa, esta em administração por 15 a 30 minutos ou infusão contínua. As doses podem sofrer incrementos de 5 microgramas/kg/dia a cada ciclo, de acordo com duração e gravidade da manifestação.

Neutropenia febril após terapia mieloablativa para transplante de medula óssea

- 10 microgramas/kg/dia, por via intravenosa, a cada 4 ou 24 horas ou infusão contínua por 24 horas. Iniciar tratamento pelo menos 24 horas após transplante ou quimioterapia.
- O tratamento pode durar até a normalização da contagem de neutrófilos, 14 dias ou mais nos casos de leucemia mielóide aguda.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6, 13}

- Início de efeito: 24 horas.
- Pico de concentração: 2 a 6 horas (subcutânea).
- Duração de efeito: 4-7 dias.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3,5 horas.

Efeitos adversos^{1, 2, 4, 5}

- Febre.
- Alopecia.
- Náusea, vômito, constipação, anorexia.
- Mucosite.
- Esplenomegalia.
- Dor óssea (24%).
- Retenção de fluido.
- Vasculite cutânea.
- Anemia falciforme.
- Síndrome respiratória aguda grave, dor no local de injeção.
- Leucocitose.

	succinato sódico de metilprednisolona	408
7	IMUNOSSUPRESSORES E IMUNOTERÁPICOS	411
7.1	Imunossupressores	411
	azatioprina	411
	ciclofosfamida	411
	ciclosporina	412
	fosfato sódico de prednisolona	414
	metotrexato de sódio	414
	prednisona	414
7.2	Vacinas e toxóides	414
	vacina BCG	415
	vacina de vírus vivos atenuados de febre amarela	416
	vacina contra hepatite B (ADN _R recombinante)	419
	vacina contra raiva (uso humano, cultivo celular)	420
	vacina de vírus vivos contra sarampo	423
	vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto (DT)	426
	vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	426
	vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche (DTP)	428
	vacina tríplice viral contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC)	429
	vacina contra febre tifóide	432
	vacina contra influenza	433
	vacina contra meningococo A e C	436
	vacina contra meningococo B e C	437
	vacina conjugada contra meningococo C	438
	vacina oral de rotavírus humano	440
	vacina tetravalente (DTP + HIB) anti-diftérica, antitetânica, antipertússica e contra meningite e outras infecções causadas por <i>haemophilus</i> <i>influenzae</i> tipo B	442
7.3	Soros e imunoglobulinas	443
	imunoglobulina anti-d (RH)	444
	imunoglobulina antitetânica	445
	imunoglobulina anti-rábica	446
	soros heterólogos	446
	soros antipeçonhentos	448
	Antitoxinas de bactérias e vírus	451

- Vincristina pode resultar em neutropenia periférica grave. Restringir a dose de vincristina no primeiro ciclo e monitorar paciente.
- Topotecano pode resultar em neutropenia prolongada. Iniciar tratamento com filgrastim 24 horas após o término do curso de topotecano.
- Lítio contribui para aumento de leucócitos, monitorar contagem de células.

Orientação aos pacientes ⁵

- Notificar sobre sinais e sintomas de infecção, sangramento e demais efeitos adversos.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6, 13}

- Diluições podem ser feitas com dextrose 5%; concentração final deve ser maior que 5 microgramas/mL. Forma precipitado quando diluído em cloreto de sódio.
- Plástico e vidro podem adsorver filgrastim. Para minimizar a adsorção no material de armazenagem ou equipamento de infusão, deve-se adicionar albumina humana (concentração final 2 mg/mL) em soluções do fármaco com concentração entre 5 e 15 microgramas/mL.
- As soluções preparadas podem ficar em temperatura ambiente até o máximo de 24 horas antes da administração; após esse período deverão ser descartadas.

FOLINATO DE CÁLCIO

(ver página 139)

FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA

(ver página 127)

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

(ver página 129)

MESNA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.3

Apresentações

- Solução injetável 100 mg/mL.
- Comprimidos 400 mg e 600 mg.

Indicações ^{2, 4-6}

- Profilaxia da cistite hemorrágica induzida por ifosfamida e ciclofosfamida.

Contra-indicações ⁵

- Hipersensibilidade à mesna e outros compostos com grupamento sulfidrílico (-SH).

Precauções ^{4, 5}

- Pacientes com doenças autoimunes são mais suscetíveis às reações de hipersensibilidade.
- A preparação contém álcool benzílico.
- Para estabelecimento da dose do medicamento deve-se considerar individualidade do paciente.
- Não impede a cistite hemorrágica em todos os pacientes. Até 6% dos pacientes tratados com mesna desenvolveram hematúria.
- Não usar em recém-nascidos e lactentes.

- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{2, 4, 5}

Adultos e crianças

Prevenção de cistite hemorrágica

- O correspondente a 80% da dose de ifosfamida: 20% em injeção intravenosa de *bolus*; a seguir o correspondente a 40% da dose de ifosfamida, por via oral, 2 e 6 horas após a primeira dose de ifosfamida, ou
- O correspondente a 60% da dose de ifosfamida, divididos em 3 doses, por via intravenosa, 0, 4 e 8 horas após a primeira dose de ifosfamida, ou
- O correspondente a 80% da dose de ifosfamida, divididos em 4 doses, por via intravenosa, 0, 3 e 9 horas após a primeira dose de ifosfamida.

A infusão de mesna pode ser feita em 15-30 minutos ou contínua.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Pico de efeito: 2-3 horas.
- Metabolismo: intravascular.
- Excreção: urina [como metabólito (33%) e fármaco não-modificado (32%)].
- Meia-vida de eliminação: 24 minutos (mesna) e 72 minutos (metabólito).

Efeitos adversos ^{2, 4, 5}

- Gosto desagradável na boca (100%).
- Náuseas, vômitos.
- Cólicas, diarreia.
- Fadiga.
- Cefaléia.
- Dores nos membros e articulações.
- Depressão, irritabilidade.
- *Rash*, reações de hipersensibilidade (raras).
- Hipotensão, taquicardia.

Interações medicamentosas ⁵

- Mesna pode diminuir o efeito anticoagulante de varfarina.

Orientação aos pacientes ⁴

- Orientar para ingerir os comprimidos com água, leite, sucos e bebidas gasificadas.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6}

- Diluições com solução injetável de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9% ou Ringer lactato para concentração final de 20 mg/mL.
- Estabilidade das soluções diluídas, em temperatura ambiente: por 24 horas. Entretanto, sob refrigeração, recomenda-se uso dentro de 6 horas.
- Incompatibilidade com: compostos de platina.
- Armazenamento em temperatura entre 15 e 30 °C.

PAMIDRONATO DISSÓDICO

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 6.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 60 e 90 mg.

Indicações ^{4, 5, 6}

- Tratamento de lesões osteolíticas associadas a câncer metastático de mama e mieloma múltiplo.
- Doença de Paget (moderada a grave).
- Tratamento de hipercalcemia associada a malignidades (moderada a grave).

Contra-indicações ^{4, 5}

- Hipersensibilidade a pamidronato ou outros bisfosfonatos.

- Gravidez.

Precauções^{4, 5}

- Cautela em pacientes com insuficiências renal, cardíaca e hepática, anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipoparatiroidismo.
- Pode causar deterioração da função renal. Monitorizar a função renal regularmente.
- Fazer contagens sanguíneas freqüentes.
- Idosos são mais suscetíveis a alterações eletrolíticas.
- Infusões intravenosas associam-se a irritação venosa e tromboflebite.
- Eficácia e segurança de pamidronato dissódico em crianças não foram estabelecidas.
- Categoria de risco gestacional: D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{4, 5}

Adultos

Tratamento de lesões osteolíticas associadas com câncer metastático de mama e mieloma múltiplo

- 90 mg, em infusão intravenosa, por 2 a 4 horas, a cada 3-4 semanas.

Tratamento de hipercalemia associada a malignidades

- 60 a 90 mg, por infusão intravenosa, em dose única, por 2 a 24 horas; pode repetir após 7 dias; é necessária hidratação adequada.

Doença de Paget (moderada a grave)

- 30 mg, por infusão intravenosa diária, durante 4 horas, por 3 dias consecutivos (dose total: 90 mg).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Não é metabolizado.
- Excreção: renal (20 a 55% em forma não modificada).
- Meia-vida de eliminação: 21 a 35 horas.
- A redução máxima da concentração plasmática de cálcio ocorre entre 3 e 7 dias após a administração do pamidronato.

Efeitos adversos⁵

- Reação no local da injeção.
- *Rash* cutâneo.
- Hipocalcemia, hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia.
- Perda de apetite, convulsões, cefaléia, febre.
- Náuseas, vômitos.
- Hipertensão, hipotensão, síncope, taquicardia.
- Tromboflebite.
- Anemia, leucopenia.
- Mialgia.
- Artralgia, artropatia, dor óssea, necrose óssea da mandíbula (rara).
- Afecções oculares.
- Nefrotoxicidade com deterioração da função renal.

Interações medicamentosas⁴

- O uso concomitante de preparações contendo cálcio ou vitamina D pode antagonizar os efeitos do pamidronato no tratamento da hipercalemia.
- Medicamentos nefrotóxicos aumentam a nefrotoxicidade de pamidronato.

Orientações aos pacientes⁴

- Alertar para adotar cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois pamidronato pode causar sonolência.
- Orientar para a possibilidade de restringir a ingestão de cálcio e vitamina D.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Certificar-se de que o pó esteja completamente dissolvido antes de usar a solução.

- As diluições podem ser feitas com solução de cloreto de sódio 0,9% ou 0,45% e glicose a 5%.
- Soluções de Ringer lactato não devem ser utilizadas para diluição pelo fato de conterem cálcio na sua constituição.
- Não guardar em temperaturas acima de 30 °C. Sob refrigeração (2 a 8 °C), mantém-se estável por 24 horas.
- A solução de infusão diluída permanece estável por 24 horas após o preparo, em temperatura ambiente (15 a 30 °C).

PREDNISONA

(ver página 133)

SUCCINATO SÓDICO DE METILPREDNISOLONA

(ver página 131)

7 IMUNOSSUPRESSORES E IMUNOTERÁPICOS

Lenita Wannmacher

7.1 Imunossupressores

São fármacos usados para inibir a resposta imunitária conseqüente a transplante de órgãos e para tratar doenças autoimunes. Compreendem glicocorticóides, inibidores de calcineurina, agentes antimetabólicos e anticorpos.

Azatioprina é indicada na profilaxia de rejeição a transplantes e em artrite reumatóide grave. Nessa condição³⁶³, diminuiu a atividade clínica da doença às custas de aumento de toxicidade em comparação a antiinflamatórios. Pela relação de risco-benefício, não deve ser recomendada em artrite reumatóide em detrimento de antiinflamatórios de longa ação (ver no item 3.3, página 137). Em doença de Crohn, foi eficaz em manter a remissão, com menor consumo de corticóides³⁶⁴. Em colite ulcerativa, mostrou-se eficaz no tratamento de manutenção em pacientes que falharam com o tratamento de sulfasalazina e corticóides.

Ciclofosfamida (ver no item 6.1.1, página 333).

Ciclosporina inibe a ativação de receptores de células T, suprimindo a imunidade humoral e celular. É usada em transplantes de rim, fígado, coração e outros órgãos. Também em artrite reumatóide grave não responsiva a metotrexato e psoríase grave em que outros tratamentos falharam. Em pacientes com artrite reumatóide progressiva, há benefício clínico com tratamento de curto prazo (até um ano)³⁶⁶. Em síndrome nefrótica de crianças, cursos prolongados de ciclofosfamida ou clorambucila e ciclosporina e levamisol reduziram o risco de recidiva em comparação ao uso isolado de corticóides³⁶⁷. Em asma, sua eficácia é questionável, e não deve ser recomendada de rotina em pacientes dependentes de corticóides³⁶⁸. Em transplantes de rim, tacrolimo mostrou-se superior a ciclosporina no controle da rejeição e na sobrevida do enxerto, mas apresentou mais efeitos adversos³⁶⁹. Em transplantes de fígado³⁷⁰, obteve-se o mesmo resultado. Houve aumento do risco de diabetes pós-transplante. Ciclosporina induz remissão em colite ulcerativa grave. No entanto, desconhecem-se os efeitos adversos de longo prazo³⁷¹.

Metotrexato (ver nos itens 3.3, página 137 e 6.1.2, página 347).

Prednisolona e prednisona são imunossupressores que podem ser usados isoladamente ou em conjunto com outros agentes. Todos, em doses equipotentes, têm a mesma eficácia. Os de duração intermediária são mais empregados, pela facilidade de administração e pela menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O primeiro representante existe em forma líquida pelo que pode ser administrado a crianças que não deglutam formas sólidas. Estão dentre as indicações, o tratamento de artrite reumatóide, lúpus eritematoso disseminado, dermatomiosite sistêmica, psoríase, asma brônquica, doença inflamatória intestinal, doenças alérgicas, glomerulonefrites e síndrome nefrótica, oftalmopatias auto-imunes exacerbações agudas de esclerose múltipla e doenças hematológicas auto-imunes (ver nos itens 3.2, página 123 e 6.3 na página 400).

AZATIOPRINA

(ver página 138)

CICLOFOSFAMIDA

(ver página 334)

CICLOSPORINA

Larissa Niro e Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 7.1

Sinonímia

- Ciclosporina a.

Apresentações

- Cápsulas c/ microemulsão de 25 mg, 50 mg e 100 mg.
- Solução oral 100 mg/mL.

Indicações^{1,2}

- Profilaxia de rejeição de transplante de órgãos e tecidos.
- Processos inflamatórios crônicos não-responsivos a metotrexato.
- Psoríase em placas não-responsiva a outros medicamentos sistêmicos.
- Prevenção da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.

Contra-indicações¹⁻⁴

- Hipersensibilidade a ciclosporina ou a algum ingrediente da formulação.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.

Precauções¹⁻⁵

- Monitorar a função renal e hepática (ver apêndice C) e reajustar doses, se necessário.
- Monitorar os níveis séricos de potássio, magnésio, ácido úrico e lipídios.
- Evitar exposição excessiva à luz solar.
- Idosos são mais susceptíveis a hipertensão e problemas renais.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração^{1,2,4,5}

Adultos e crianças acima de 3 meses

Transplante de órgãos

- 10-15 mg/kg, por via oral, 4 a 12 horas antes da cirurgia; após, 10-15 mg/kg, por via oral, diariamente por 1 a 2 semanas; manutenção: 2-6 mg/kg/dia.

*Transplante de medula óssea e doença do enxerto-*versus*-hospedeiro*

- 12,5-15 mg/kg/dia, por via oral, por 2 semanas, iniciando no dia anterior à cirurgia; após, 12,5 mg/kg/dia, por via oral, por 3 a 6 meses; após, retirar gradualmente (pode seguir até 1 ano após o transplante).
- Obs.: Crianças podem requerer doses maiores do que adultos para que haja a correta manutenção dos níveis sanguíneos. Indivíduos transplantados renais recebem doses de 3 mg/kg/dia menores sem aumento no risco de rejeição do órgão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3-5, 128}

- Pico de concentração plasmática: 1,5-2 horas (oral).
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: renal (6%) e fecal.
- Meia-vida de eliminação: 8,5 horas (oral).

Efeitos adversos^{1,2,4}

- Hirsutismo, hipertricose.
- Prurido.
- Diarréia.
- Náuseas e vômitos.
- Sensação de corpo estranho.
- Cefaléia, tremor, convulsões, fadiga.
- Hipertensão, edema.
- Anemia leve, síndrome hemolítica urêmica.
- Hiperplasia gengival.

- Hepatotoxicidade.
- Nefrotoxicidade.
- Doenças infecciosas.
- Pancreatite, desordens linfoproliferativas pós-transplante.
- Dismenorréia ou amenorréia.
- Miopatia, mialgia, parestesia.
- Ganho de peso.
- Ginecomastia.
- Colite.
- Hipomagnesemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperpotassemia, hiperuricemia.

Interações medicamentosas¹⁻⁴

- Aumento de efeito de ciclosporina: cimetidina, colchicina, contraceptivos orais, danazol, inibidores de proteases virais, macrolídeos, metoclopramida, tacrolimo, verapamil.
- Diminuição de efeito de ciclosporina: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, octreotida, orlistate, rifampicina, ticlopidina.
- Ciclosporina aumenta níveis plasmáticos de caspofungina.
- Ciclosporina reduz a depuração de digoxina.
- Ciclosporina aumenta risco de miopatias ou rabdomiólise associado ao uso de estatinas.
- Ciclosporina aumenta efeito de etoposídeo e felodipino.

Orientações ao paciente^{3, 5, 128}

- Orientar para ingerir o medicamento diariamente, sempre no mesmo horário.
- Orientar para ingerir preferencialmente com alimentos ricos em gorduras para aumentar a absorção da ciclosporina.
- Ensinar a medir a dose da solução oral com dosador graduado.
- Orientar para misturar a solução oral com leite, achocolatado ou suco (laranja ou maçã) para melhorar a palatabilidade.
- Orientar para evitar imunizações no paciente e em familiares ou outros indivíduos que mantenham contato direto com paciente. Caso tenha ocorrido a imunização, o paciente deve utilizar máscara que cubra boca e nariz.
- Orientar para manter uma boa higiene bucal e visitar o dentista frequentemente para limpeza dentária, a fim de prevenir dor, sangramento e crescimento gengival.
- Reforçar para notificar imediatamente se aparecer sangue na urina.

Aspectos farmacêuticos^{3-5, 128}

- A formulação modificada de ciclosporina (cápsulas com microemulsão) não é bioequivalente à ciclosporina convencional, portanto não são intercambiáveis.
- A solução oral deve ser armazenada em sua embalagem original, em temperaturas abaixo de 30 °C, não refrigerada. Frascos abertos devem ser consumidos preferencialmente até 2 meses.
- Cápsulas devem ser armazenadas em sua embalagem original, em temperaturas abaixo de 30 °C. Se algum odor for detectado ao abrir a embalagem, este deve dissipar-se rapidamente e não afeta a qualidade do produto.

ATENÇÃO: o uso de ciclosporina aumenta as chances de desenvolver infecções e neoplasias (como os linfomas). Hipertensão e danos estruturais renais são conseqüências potenciais do uso de ciclosporina.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

(ver página 129)

METOTREXATO DE SÓDIO

(ver página 141)

PREDNISONA

(ver página 133)

7.2 Vacinas e toxóides ³⁷²⁻³⁷⁴

Vacinas com agentes biológicos inativados ou vivos atenuados e toxinas microbianas modificadas (toxóides) representam a entrada de antígenos no organismo, capazes de ativar mecanismos imunológicos de proteção contra múltiplas doenças. Em sua maioria, destinam-se à prevenção de doenças infecciosas, mas existem vacinas direcionadas a evitar cânceres específicos e doenças auto-imunes. Vacinas não devem ser aplicadas na vigência de doença aguda. A proteção conferida por vacinas tem duração variada (meses a anos), mas nunca tão longa quanto a conferida pela infecção natural. As vacinas produzem poucas reações adversas (geralmente no local de aplicação), mas algumas determinam formas atenuadas da doença. Hipertermia temporária pode ocorrer em crianças, devendo ser tratada sintomaticamente com antitérmicos. Havendo história de reação anafilática a uma dose prévia, contra-indica-se a administração de doses subsequentes das vacinas. Não se aplicam rotineiramente vacinas com vírus atenuados em gestantes. Em indivíduos imunodeprimidos (HIV/aids, em corticoterapia prolongada, quimioterapia antineoplásica ou radioterapia), as vacinas com vírus vivos devem ser adiadas, pelo risco de reduzida resposta protetora e infecção generalizada.

As vacinas para imunização na infância têm normas definidas nacionalmente, por meio de programa governamental específico. Permanece como incontestável estratégia para controle primário de doenças evitáveis. Em revisão Cochrane,³⁷⁴ a vacina tríplice contra sarampo, caxumba e rubéola associou-se a baixa incidência de infecções do trato respiratório superior, alta incidência de irritabilidade e similar incidência de outros efeitos adversos em comparação a placebo. Embora se considere o impacto da vacinação de massa na eliminação das doenças-alvo, há poucas e inadequadas evidências a respeito de sua segurança. O formulário contempla as monografias das vacinas que fazem parte do programa nacional de imunização.

Indivíduos adultos em alto risco de determinadas doenças também devem receber vacinas, tais como as seguintes: BCG, hepatite A, hepatite B, influenza, pneumococo e tétano. Os níveis de imunização em adultos são ainda inadequados³⁷⁵. Para algumas dessas vacinas se encontram evidências.

A administração de vacina contra hepatite B significativamente previne contra os eventos da hepatite B. A administração intramuscular no deltóide é mais eficaz do que a feita no glúteo ou aplicação por via intradérmica. Vacinação de reforço propicia maiores níveis de seroconversão anti-HBs e previne a infecção por mutantes em trabalhadores da saúde³⁷⁶. Em pacientes renais crônicos, revisão Cochrane³⁷⁷ de sete ensaios clínicos randomizados de pobre qualidade metodológica verificou que a vacina plasmática foi mais eficaz que placebo em induzir anticorpos contra hepatite B, mas similar a ele quanto a infecções pelos vírus da hepatite B. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a vacina plasmática e a recombinante na indução de anticorpos. Vacinação de reforço não foi mais eficaz que três inoculações da vacina recombinante para o desenvolvimento de anticorpos.

Vacinas contra influenza são eficazes em reduzir casos de influenza em indivíduos saudáveis, mas não de doenças similares, com modesto impacto em dias de trabalho perdidos. Não há evidência suficiente sobre seu impacto em complicações da doença³⁷⁸. Não há aumento de exacerbações de asma nos indivíduos vacinados, mas permanecem dúvidas sobre a proteção da vacina em crises de asma relacionadas à infecção viral³⁷⁹. Há limitado número de estudos sobre a redução de exacerbações agudas em pacientes com DPOC, as quais ocorrem 3 ou mais semanas após a vacinação. Observaram-se reações locais adversas, mas não exacerbações agudas respiratórias³⁸⁰.

A vacina antimeníngeo-coco A protege contra a meningite durante cinco anos após a vacinação em indivíduos com mais de cinco anos. As crianças entre um e cinco anos em países em desenvolvimento mostram proteção, mas o nível de eficácia nesta faixa etária não foi determinado, o mesmo ocorrendo na faixa de três meses a cinco anos em países desenvolvidos³⁸¹.

Em recém-nascidos de mães que não possuem anticorpos circulantes contra *Clostridium tetani*, conferindo-lhes proteção passiva através da transferência placentária, tétano agudo e potencialmente fatal pode ocorrer. A aplicação do toxóide na mãe estimula a produção de antitoxina. Em revisão Cochrane de dois estudos,³⁸² a administração do toxóide diminuiu a incidência de casos de infecção e mortalidade a ela relacionada.

VACINA BCG

Sara de Jesus Oliveira, Maria Inês de Toledo e Silvia Pierre Irazusta

Na Renome 2006: item 7.2

Apresentação

- Pó para solução injetável.

Indicação^{1, 8}

- Imunização ativa contra a tuberculose.

Contra-indicações^{1, 8, 384}

- Afecções dermatológicas extensas em atividade.
- Criança com peso inferior a 2 kg.
- Adultos com HIV ou aids.

Precauções¹

- Eczema, escabiose (o local de injeção deve estar livre de lesões).
- Não administrar isoniazida.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁸

- Recém-nascido: após diluição com solução de cloreto de sódio 0,9% e completa homogeneização, é aplicada por via intradérmica na dose indicada de 0,1 mL, na inserção inferior do músculo deltóide do braço direito.
- Caso a vacina BCG não tenha sido administrada na maternidade (primeiros dias de vida), aplicar na primeira visita à unidade de saúde.

Efeitos adversos^{1, 8}

- Febre, mal-estar, úlceras no local, enfartamento ganglionar passageiro.
- Lesão ulcerada de cicatrização lenta (meses) ocorre em até 10% dos vacinados. Reações alérgicas graves (anafilaxia) são raras.
- A lesão vacinal evolui da seguinte forma: da 1ª à 2ª semana: mácula avermelhada com endurecimento de 5 a 15 mm de diâmetro; da 3ª à 4ª semana: pústula que se forma com o amolecimento do centro da lesão, seguida pelo aparecimento de crosta; da 4ª à 5ª semana: úlcera com 4 a 10 mm de diâmetro; da 6ª à 12ª semana: cicatriz com 4 a 7 mm de diâmetro, encontrada em cerca de 95% dos vacinados. Não se deve cobrir a úlcera ou colocar qualquer tipo de

medicamento. O tempo dessa evolução é de seis a doze semanas, podendo prolongar-se raramente até a 24ª semana. Eventualmente pode haver recorrência da lesão, mesmo após completa cicatrização. Quando aplicada em indivíduos anteriormente infectados, quer por infecção natural, quer pela vacinação, o BCG determina lesões geralmente um pouco maiores e de evolução mais acelerada (fenômeno de Koch), com cicatrização precoce. Durante a evolução normal da lesão vacinal, pode ocorrer enfartamento ganglionar axilar e supra ou infraclavicular, único ou múltiplo, não-supurado. Aparece três a seis semanas após a vacinação, é homolateral ao local da aplicação, firme, móvel, clinicamente bem perceptível, frio, indolor, medindo até 3 cm de diâmetro, e não acompanhado de sintomatologia geral. Pode evoluir por tempo variável, geralmente em torno de quatro semanas e permanece estacionário durante um a três meses, desaparece espontaneamente, sem necessidade de tratamento. O aparecimento desses gânglios ocorre em até 10% dos vacinados. Pode ocorrer linfadenopatia regional não-supurada com mais de 3 cm de diâmetro, sem evidências de supuração (flutuação e/ou fistulização); como conduta, deve-se observar e acompanhar o paciente, até que ocorra regressão expressiva da adenomegalia. Não puncionar o local. Notificar.

Interações medicamentosas ⁵

- O uso concomitante com agentes imunossupressores está contra-indicado.

Orientações aos pacientes ⁵

- Informar o médico sobre lesão vacinal ou sintomas, tais como erupções na pele, febre e dor após a vacinação.

Aspectos farmacêuticos ^{8, 384}

- A reconstituição deve ser cuidadosa, até obter-se completa homogeneização.
- Guardar sob refrigeração, entre 4 °C a 8 °C. Após a diluição, mantida a conservação, utiliza-se no prazo de 6 a 8 horas. Não congelar.

VACINA DE VÍRUS VIVOS ATENUADOS DE FEBRE AMARELA

Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Renome 2006: item 7.2

Sinonímia

- vacina contra febre amarela.

Apresentação

- Pó para solução injetável.

Indicação ^{1, 2, 4, 5}

- Profilaxia de febre amarela em adultos e crianças com mais de 9 meses, que vivem em áreas endêmicas ou viajarão para tais regiões, bem como em profissionais que manipulem vírus ou material clínico de casos suspeitos de contaminação.

Contra-indicações ¹⁻⁵

- Crianças com menos de 6 meses de idade (risco de encefalite).
- Hipersensibilidade (reação anafilática) a proteína de ovos ou de galinha (protocolo de dessensibilização pode ser executado).
- Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
- Imunossupressão: pacientes com linfoma, leucemia ou doença maligna generalizada; pacientes em tratamento com corticosteróides, alquilantes, anti-metabólitos ou radiação não devem ser vacinados.
- Histórico de imunodeficiência congênita ou familiar.
- Condições de imunodeficiência primária ou adquirida.

- Pacientes com aids; contudo, a vacina pode ser oferecida a pacientes HIV positivos assintomáticos que não possam evitar exposição ao vírus da febre amarela, devendo os mesmos ser cuidadosamente monitorados em relação a efeitos adversos, inclusive encefalite.

Precauções¹⁻⁵

- Solução injetável de epinefrina deverá estar disponível para atendimento de eventuais reações anafiláticas ou de hipersensibilidade.
- Anafilaxia é possível mesmo sem histórico de hipersensibilidade a vacinas. Reações de hipersensibilidade a proteínas de galinha, exceto reação anafilática, não excluem a possibilidade de vacinação, devendo nestes casos ser realizado teste (injeção de 0,02 mL por via intradérmica, verificando-se após 4 semanas se houve produção de anticorpos específicos).
- Histórico de sensibilidade a látex.
- Histórico de reação alérgica a vacinas contendo gelatina.
- Crianças entre 6 e 9 meses de idade: vacinação pode ser considerada em caso de viagem para região sob epidemia, se a proteção contra exposição ao mosquito não for satisfatória. A vacinação de crianças entre 4 e 6 meses de idade pode ser considerada em situações incomuns de alto risco.
- Adiar vacinação em pessoas com febre moderada a grave.
- Pessoas necessitando outra vacina de vírus vivo: vacinar no mesmo dia em locais distintos ou com intervalo de pelo menos 4 semanas entre uma e outra vacina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 5}

- Adultos e crianças acima de 9 meses: 0,5 mL, por injeção subcutânea profunda na área deltóide.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes²⁻⁵

- Início de ação: imunidade desenvolve-se de 7 a 10 dias após administração subcutânea (por isto, o certificado internacional de vacinação é considerado válido apenas 10 dias após a vacinação primária).
- Duração da ação: a imunidade pode prolongar-se por mais de uma década, entretanto, a recomendação é de que os reforços sejam feitos em intervalos de 10 anos.

Efeitos adversos^{2, 3, 4, 5}

- Cefaléia (freqüentes), febre (freqüentes), encefalite (raros).
- Mialgia (freqüentes), astenia (freqüentes).
- Cansaço (freqüentes).
- Linfadenopatia (freqüentes).
- Urticária (freqüentes), anafilaxia (raros).
- Endurecimento (freqüentes) e reações no local da injeção (freqüentes).
- Falência de múltiplos órgãos (ou doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela) (raros).

Interações medicamentosas^{1, 4, 5}

- Imunossupressores podem diminuir a eficácia da vacinação e/ou aumentar o risco de infecção pelos vírus presentes na vacina.
- Abatacepte: pode reduzir a eficácia da imunização. A vacina não deve ser administrada durante a terapia com abatacepte, nem antes de transcorridos 3 meses após a sua suspensão.
- Azatioprina: a administração da vacina pode ser considerada durante tratamento com alguns fármacos imunossupressores, como a azatioprina.
- Ciclosporina: reduz a resposta imunológica, devendo a vacinação ser evitada durante o tratamento. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia com ciclosporina e a vacinação. Por isso, quando

possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento com ciclosporina.

- Citostáticos alquilantes e antimetabólitos: devido à imunossupressão, aumentam o risco de infecção pelo vírus da febre amarela. Como regra geral, vacinas com vírus vivos não devem ser administradas em pacientes em remissão antes de transcorridos no mínimo 3 meses do término da quimioterapia.
- Corticóides: como regra geral, vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente) por mais de 2 semanas, pois podem ter resposta imunológica inadequada. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre a retirada do corticóide e a vacinação. Entretanto, a avaliação clínica feita pelo médico responsável deve prevalecer. A contra-indicação não se aplica a corticoterapia sistêmica, em doses baixas a moderadas, por menos de 14 dias, bem como a uso tópico ou injetável localizada (intra-articular, bursal ou em tendão).
- Etanercepte: risco de infecção por alteração da resposta imune celular. A vacinação é contra-indicada durante o tratamento com etanercepte.
- Infiximabe: provável risco de infecção por alteração da resposta imune celular. A vacinação é contra-indicada durante o tratamento com infliximabe.
- Leflunomida: pode interferir na eficácia da vacina. Se a vacinação for indispensável, recomenda-se suspender a leflunomida e aguardar o tempo necessário à eliminação do fármaco do organismo para administrar a vacina.
- Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio: podem reduzir a eficácia da resposta imune. A vacinação durante a terapia com estes fármacos não é recomendada e os pacientes devem ser alertados sobre o risco da vacinação não ser efetiva.
- Sirolimo: pode reduzir a eficácia da resposta imune. A vacinação durante a terapia com este fármaco não é recomendada.
- Tacrolimo: aumenta o risco de infecção pelo vírus e reduz a efetividade da vacina. A administração de vacinas de vírus vivos deve ser evitada em pacientes tratados com tacrolimo (oral ou parenteral).
- Vacina contra cólera: pode haver redução da resposta imune. Recomenda-se a administração com pelo menos 3 semanas de intervalo entre uma e outra. Se isto não for possível, aplicar as 2 vacinas no mesmo dia, mas em partes distintas do corpo.
- Prova tuberculínica: uma vez que vacinas de vírus vivos podem suprimir a reatividade deste teste, ele deve ser realizado no mesmo dia da vacinação ou apenas 4 a 6 semanas após a mesma.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 5}

- A vacinação é compatível com a lactação.
- Caso ocorram sintomas de anafilaxia (dificuldade para respirar, taquicardia, sensação de queimação ou coceira generalizada, fraqueza súbita e intensa, etc.) ou encefalite (confusão, convulsões, cefaléia severa, irritabilidade, rigidez na nuca), o paciente deverá buscar atendimento médico.
- Os pais devem ser orientados a administrar paracetamol, caso as crianças apresentem reação febril após a vacina; se a febre persistir, buscar orientação médica.
- Se o atendimento a exigências internacionais para viagem (e não o alto risco de exposição) for o motivo para a vacinação, pessoas com histórico de hipersensibilidade ou condição de imunodeficiência podem ser aconselhadas a obter atestado médico com carimbo de centro de vacinação oficial que emita certificados internacionais de vacinação, comprovando a contra-indicação. Além disto, seria também recomendável o contato com a embaixada do país a ser visitado.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- O produto não reconstituído deve ser transportado sob refrigeração, em temperatura entre 0 e + 5 °C.
- Transferir o diluente com a seringa para o frasco contendo a vacina. Deixar em repouso por 1 a 2 minutos e misturar cuidadosamente até que o conteúdo fique uniforme. Não agitar vigorosamente, pois poderá formar espuma. A vacina reconstituída deverá ser conservada sob refrigeração e não deverá ser diluída.
- Antes de cada nova administração, o frasco deverá ser cuidadosamente agitado.
- O que não for utilizado em até 1 hora após a reconstituição (inclusive o frasco) deverá ser esterilizado e descartado.

VACINA CONTRA HEPATITE B (ADN_R RECOMBINANTE)

Sara de Jesus Oliveira, Simone Sena Farina

Na Rename 2006: item 7.2

Apresentação

- Solução injetável.

Indicação³⁸⁶

- Imunização ativa contra infecção por vírus da hepatite B.

Contra-indicações³⁸⁶

- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.
- Doenças agudas febris graves.

Precauções³⁸⁶

- O desconhecimento dos efeitos da vacina recombinante contra hepatite B no desenvolvimento fetal determina que sejam vacinadas somente mulheres grávidas em situações de alto risco.

Esquemas de administração³⁸⁶

- 0 a 19 anos de idade: uma dose de 0,5 mL.
- 20 a 40 anos de idade: uma dose de 1,0 mL.
- Deve ser administrada por via intramuscular na região do deltóide, ou, em crianças pequenas, no vasto lateral da coxa. Não deve ser aplicada na região glútea. Excepcionalmente, a vacina pode ser administrada por via subcutânea, em pacientes com tendência a sangramento grave (ex.: hemofílicos).
- Há dois esquemas de vacinação recomendados, que consistem de 3 a 4 doses da vacina.

Indivíduos expostos a risco moderado ou baixo de infecção:

- primeira dose: na data de eleição;
- segunda dose: um mês depois;
- terceira dose: 6 meses após a primeira dose.

Recém-nascidos e indivíduos que necessitem de proteção mais rápida ou estejam mais freqüentemente expostos à infecção:

- primeira dose: na data de eleição;
- segunda dose: um mês depois;
- terceira dose: 2 meses após a primeira dose;
- quarta dose: 12 meses após a primeira dose.

Efeitos adversos³⁸⁶

- Dor, rubor, edema, nódulo e febrícula no local de aplicação. A intensidade destas reações é relativamente baixa e de curta duração, ocorrendo principalmente pela presença do adjuvante.
- As reações de caráter alérgico aos componentes da vacina recombinante contra hepatite B são extremamente raras. Embora com pouca freqüência,

os vacinados podem apresentar sintomas semelhantes ao resfriado comum (febre, dor de cabeça, náusea, vertigem e fadiga).

Interações medicamentosas³⁸⁶

- Nenhum medicamento concomitante constituirá contra-indicação para uso da vacina, ressalvada a aplicação de imunossupressores. Todavia, qualquer medicamento administrado ao paciente deve ser considerado e avaliado pelo médico assistente.
- A vacina pode ser administrada concomitantemente a outras vacinas que constam do Programa Nacional de Imunização, tais como: poliomielite, tríplice bacteriana, sarampo, BCG (esta última deve ser administrada em local de injeção diferente).

Orientações aos pacientes³⁸⁶

- Como a hepatite D (causada pelo agente delta) não ocorre na ausência da infecção por vírus da hepatite B, é esperado que a hepatite D seja evitada pela vacinação com este produto. A vacinação deve evitar não só a infecção pelo vírus, como também complicações crônicas decorrentes, como cirrose e carcinoma hepatocelular primário.

Aspectos farmacêuticos³⁸⁶

- A vacina não deve ser administrada por via intravenosa.
- A vacina deve ser agitada fortemente antes do uso.
- Conservar a vacina recombinante contra hepatite B em geladeira, entre 2 e 8 °C. Não deve ser congelada.
- O antígeno recombinante de superfície (rHBsAg) é purificado por vários métodos físico-químicos e adsorvido por hidróxido de alumínio e adicionado de tiomersal como conservante.

VACINA CONTRA RAIVA (USO HUMANO, CULTIVO CELULAR)

Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2006: item 7.2

Apresentação

- Pó para solução injetável.

Indicações^{1, 2, 4, 5, 386}

- Como parte do tratamento profilático contra raiva em pacientes mordidos por animais com raiva ou com suspeita de infecção pelo vírus da raiva; em regiões de enzootia rábica, a vacinação deverá ser considerada mesmo que não haja evidências de que o animal apresente a infecção.
- Profilaxia pré-exposição para pessoas em alto risco, como veterinários, seus assistentes, outras pessoas que trabalham com animais (taxidermistas, guardas florestais, trabalhadores de abatedouro, etc.) e profissionais da saúde em alto risco de contato com animais ou pacientes infectados.
- Pessoas que residem ou viajam para regiões onde raiva é enzootica, e as possibilidades de acesso imediato à profilaxia pós-exposição forem limitadas.

Contra-indicações^{2, 5, 386}

- Não há contra-indicação específica em caso de profilaxia pós-exposição, considerando-se a gravidade e a evolução fatal da doença.
- Reação anafilática à dose anterior da vacina (ou a um de seus componentes) constitui-se em contra-indicação para a profilaxia pré-exposição.
- A profilaxia pré-exposição deve ser adiada em caso de doença febril, infecção aguda ou crônica, bem como em caso de gravidez, se não houver indicação específica.

Precauções ^{1, 2, 5, 386, 387}

- A decisão de realizar profilaxia pós-exposição deve levar em conta a natureza da exposição e o estado do animal agressor.
- Uma vez iniciada, a profilaxia não deve ser interrompida por reações locais ou sistêmicas leves, as quais deverão ser manejadas com antiinflamatórios não-esteróides ou antipiréticos.
- Em caso de reações neurológicas ou anafiláticas graves, o risco de desenvolvimento da raiva deverá ser avaliado seriamente antes de decidir-se pela interrupção da vacina.
- A vacinação pode ser adiada em caso de febre moderada a severa, mas o risco de desenvolvimento da raiva deverá ser avaliado seriamente antes de decidir-se pelo adiamento da vacinação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Hipersensibilidade à neomicina, albumina ou polimixina, bem como à vacina contra raiva ou outras vacinas.
- Pacientes HIV positivos e com aids podem ser vacinados, mas a reação imune pode ser reduzida em caso de imunossupressão.
- Em caso de pacientes com problema de coagulação, a vacina deve ser administrada por via subcutânea profunda.
- A vacina pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, tomando-se o cuidado de aplicá-las em locais distintos, preferencialmente em lados opostos, ou, pelo menos a uma distância mínima de 2,5 cm entre os sítios de aplicação.
- Se por conta do esquema de tratamento for necessária a administração simultânea de vacina e imunoglobulina anti-raiva, a administração deverá ser realizada em sítios diferentes do corpo, com seringas distintas.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 386, 387}

Adultos e crianças

- A dose unitária deverá ser injetada por via intramuscular (ou subcutânea profunda) no braço (músculo deltóide) ou, em crianças pequenas, na porção anterolateral da coxa. Não administrar na região glútea, pois pode reduzir a produção de anticorpos.

Profilaxia pré-exposição:

- Requer um total de 3 doses; administrar uma dose nos dias 0, 7 e 28.
- Uma a três semanas após a última dose, verificar o nível de anticorpos circulantes.
- Em caso de profilaxia por motivo de viagem, a terceira dose pode ser administrada no vigésimo primeiro dia após a dose inicial.
- Doses de reforço a cada 2 a 3 anos para aqueles que estão expostos a risco contínuo (avaliar concentração plasmática de anticorpos para estabelecer o intervalo).

Tratamento pós-exposição

- Indivíduos não imunizados: total de 5 doses (administrar uma dose nos dias 0, 3, 7, 14 e 30), além da imunoglobulina anti-raiva no dia 0. A quinta dose pode ser dada no 28º dia. Uma dose de reforço no 90º dia é opcional.
- Indivíduos imunizados: total de 2 doses com um intervalo de 3 a 7 dias entre elas. Nesse caso, a administração de imunoglobulina não é necessária.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 386}

- Início da ação: 7 a 10 dias.
- Duração da ação: 2 anos ou mais.

- Concentração terapêutica: 0,5 Unidades Internacionais por mililitro ou superior (título de anticorpos considerado efetivo pela Organização Mundial da Saúde).

Efeitos adversos ^{1, 4, 5, 386}

- Dor (mais freqüentes), eritema (mais freqüentes), endurecimento no local da injeção (mais freqüentes), prurido (mais freqüentes).
- Sensação geral de desconforto (mais freqüentes).
- Mialgia (mais freqüentes), paralisia temporária (raros).
- Tontura (mais freqüentes), febre moderada (mais freqüentes), cefaléia (mais freqüentes), encefalite (raros), meningite (raros), síndrome de Guillain-Barré (raros).
- Mielite (raros), esclerose múltipla (raros).
- Náusea (mais freqüentes), dor abdominal (mais freqüentes).
- Artralgia (mais freqüentes).
- Hipersensibilidade (raros).

Interações medicamentosas ^{4, 5, 386, 387}

- Corticóides: pode haver redução da resposta imune devido à imunossupressão. O tempo necessário para a recuperação da capacidade de resposta não é conhecido, estimando-se entre 3 meses a 1 ano após retirada do corticóide. Se possível, adiar a vacinação, mas a avaliação pelo médico responsável deve prevalecer. A restrição não se aplica a corticoterapia sistêmica em doses baixas a moderadas, por menos de 14 dias, bem como a uso tópico ou injetável localizado (intra-articular, bursal ou em tendão) ou em terapia de substituição na doença de Addison.
- Ciclosporina: diminui resposta imunológica à vacina. Se possível, efetuar a vacinação 2 a 4 semanas antes de iniciar o tratamento com ciclosporina.
- Cloroquina e outros antimaláricos relacionados, como mefloquina: há relatos de redução da resposta imune à vacina administrada pela via intradérmica (a qual não é mais recomendada). A terapia com cloroquina e outros antimaláricos é compatível com a vacinação por via intramuscular.
- Vacina antitetânica, imunoglobulina humana anti-rábica e soro anti-rábico podem ser administrados concomitantemente, em diferentes sítios.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 387}

- O paciente deverá ter registro das doses aplicadas e do respectivo local, bem como a cuidadosa observação das datas agendadas para vacinação. Caso esqueça uma dose, providenciar para que a mesma seja administrada o quanto antes e avisar o médico ou enfermeiro quando isso ocorrer.
- A vacina é compatível com a lactação.
- Atentar para a ocorrência de tontura; caso se manifeste, não dirigir automóveis nem operar máquinas que envolvam risco.
- Procurar atenção médica em caso de reação alérgica com edema ou dificuldade respiratória, ou outra reação grave.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 386, 387}

- O produto deve ser protegido da luz e conservado entre 2 e 8 °C, não devendo ser congelado.
- Reconstituir apenas com o diluente fornecido pelo fabricante e agitar fortemente.
- A solução deve ser límpida e isenta de partículas suspensas.
- Aplicar imediatamente após a reconstituição e destruir a agulha utilizada.

VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA SARAMPO

Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra sarampo (DCB).

Apresentação

- Pó para solução injetável.

Indicações^{1, 4, 5}

- Imunização ativa contra sarampo em crianças com 12 a 15 meses de idade, como parte do calendário regular de vacinação, e outras pessoas suscetíveis, inclusive adolescentes que não receberam a segunda dose da vacina na infância.
- No controle de epidemias, a imunização pode ser realizada em crianças de 6 a 12 meses consideradas suscetíveis até 3 dias após a exposição.

Contra-indicações^{1, 4, 5}

- Crianças com menos de 6 meses de idade.
- Hipersensibilidade a gelatina e ovos ou histórico de anafilaxia com uso de neomicina.
- Discrasias sanguíneas ou neoplasias de tecido ósseo ou linfático.
- História familiar de imunodeficiência congênita ou hereditária.
- Imunodeficiência primária e adquirida (pacientes HIV positivos).
- Imunossupressão: pacientes com linfoma, leucemia ou outra neoplasia maligna de medula óssea ou sistema linfático; pacientes em tratamento com corticosteróides alquilantes, antimetabólitos ou radiação não devem ser vacinados com vacinas de vírus vivos.
- Febre moderada a grave.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 387}

- Em caso de histórico de hipersensibilidade a ovos, a validade da realização de testes cutâneos é duvidosa, e o risco de reações alérgicas sérias à vacina parece baixo; há evidências de que reações de hipersensibilidade à vacina estejam ligadas principalmente a outros componentes da mesma.
- Histórico de hipersensibilidade à neomicina sem reação anafilática geralmente não exclui a possibilidade de vacinação.
- História de lesão cerebral, histórico familiar ou individual de convulsões ou condições em que o estresse provocado pela febre deva ser evitado.
- Tuberculose ativa e não tratada.
- Adiar a vacinação em caso de doença aguda que possa limitar a resposta imune.
- Trombocitopenia (pode exacerbar essa condição) ou trombocitopenia associada a dose anterior de vacina: realizar teste imunológico para avaliação da necessidade de dose adicional. Avaliar a relação risco-benefício antes da vacinação.
- Em indivíduos com distúrbio de coagulação, a vacina deve ser administrada por injeção subcutânea profunda para evitar sangramento.
- Adiar a vacinação por pelo menos 3 meses após transfusão sanguínea.
- Pacientes HIV positivos sem evidência de imunidade contra o sarampo podem ser vacinados se não apresentarem sinais de imunossupressão grave (avaliar níveis de CD4). Crianças HIV positivas devem ser vacinadas se a contagem de CD4 estiver aceitável para sua faixa etária, e não apresentarem outras contra-indicações ou sinais clínicos de imunossupressão (especialmente em crianças abaixo de 12 meses a contagem de CD4 não é, isoladamente, considerada um critério seguro para avaliação do *status* imune).
- Administração de imunoglobulinas.

- Caso 2 vacinas de vírus vivos precisem ser administradas (e não estejam disponíveis em associação), imunizar com ambas no mesmo dia, com seringas distintas e em sítios diferentes do corpo ou manter um intervalo de no mínimo 3 semanas entre uma e outra vacina.
- Crianças com doença renal grave e submetidas à hemodiálise (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5, 387}

Observação

- Se álcool ou outro desinfetante for usado na pele, deve-se deixar que o mesmo evapore antes da aplicação da vacina, para evitar a inativação desta.

Adultos

- 0,5 mL, por via subcutânea, preferencialmente na parte externa do antebraço.
- Em indivíduos com distúrbio de coagulação, a vacina deve ser administrada por injeção subcutânea profunda para evitar sangramento.

Crianças e adolescentes

- 0,5 mL, por via subcutânea, preferencialmente na parte externa do antebraço; em crianças pequenas a dose pode ser administrada na porção anterolateral da coxa.
- Dose de reforço da vacina contra sarampo deverá ser administrada pelo menos 1 mês após a dose inicial, e preferencialmente antes de a criança ingressar na escola fundamental. Crianças entre 6 e 12 meses que tenham sido vacinadas durante epidemia deverão receber 2 doses de reforço ao invés de apenas uma. A dose reforço pode ser da vacina monovalente contra sarampo ou da vacina combinada.
- Crianças HIV positivas devem receber uma dose extra da vacina aos 6 meses e a dose regular do esquema da vacinação primária preferencialmente assim que completarem 9 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Início da ação: o efeito imune se estabelece por volta da segunda semana após a vacinação.
- Duração da ação: o efeito imune permanece, sem substancial redução, por pelo menos 13 anos.

Efeitos adversos ^{1, 4, 5}

- *Rash* (5%).
- Diarréia (mais freqüentes).
- Tontura (mais freqüentes), cefaléia (mais freqüentes), encefalopatia (raros), ataxia (raros), encefalite (raros), síndrome de Guillain-Barré (raros), convulsões (raros), convulsão febril (raros), febre (5 a 15%).
- Trombocitopenia (raros).
- Anafilaxia (raros), síndrome de Stevens-Johnson (raros).
- Visão dupla (raros).
- Linfadenopatia (raros).
- Inchaço intenso (raros) e.
- Dor intensa no local da injeção (raros).

Interações medicamentosas ^{1, 4, 5, 387}

- Imunoglobulinas: administrar a vacina 2 a 3 semanas (imunoglobulina anti-D, 4 semanas) antes ou 3 a 11 meses após o uso de imunoglobulinas, já que estas podem reduzir a resposta imune à vacina (por até mais de três meses). Em caso de necessidade, por exposição iminente, pode-se administrar simultaneamente com imunoglobulina, mas em sítio distante daquele onde a imunoglobulina foi aplicada, mas a resposta imune pode ficar prejudicada, recomendando-se o monitoramento sorológico e a repetição da vacina, se necessário. Caso a administração de imunoglobulina se tornar necessária antes de transcorridos 14 dias da vacinação contra sarampo, esta deverá ser

repetida, observando-se os intervalos mencionados acima (a menos que avaliação sorológica comprove que houve produção de imunidade).

- Agentes imunossupressores, incluindo corticóides sistêmicos por mais de 14 dias (crianças: 2 mg prednisolona/kg/dia ou equivalente por mais de 1 semana, ou a metade desta dose por mais de 1 mês), citostáticos e radioterapia: podem potencializar a replicação do vírus da vacina, aumentar o risco de efeitos adversos e/ou diminuir a resposta imune. O tempo necessário para recuperação do sistema imune pode variar amplamente, conforme o agente, a dose e a condição do paciente. Como regra geral, vacinas com vírus vivos não devem ser administradas em pacientes em remissão antes de transcorridos no mínimo 3 meses do término da quimioterapia. O uso de corticóides como terapia de reposição em insuficiência adrenal ou por via tópica ou intra-articular não se configura como contra-indicação à vacinação.
- Prova tuberculínica: sensibilidade à prova tuberculínica pode ser temporariamente reduzida a partir de 4 a 7 dias após a vacinação; o teste pode ser realizado antes ou simultaneamente à vacinação contra sarampo ou então apenas 4 a 6 semanas após a mesma.
- Testes cutâneos: a sensibilidade a antígenos em testes cutâneos pode ser temporariamente reduzida, por períodos variáveis, dependendo do tipo de antígeno testado.

Orientações aos pacientes ^{1, 4, 5}

- As pacientes deverão ser orientadas a evitar gravidez por pelo menos 28 dias após a vacinação (segundo o fabricante, o cuidado deve ser mantido por 3 meses).
- A vacinação é compatível com a lactação.
- A segunda dose da vacina deve ser administrada após pelo menos 30 dias da vacinação primária.
- Intervalo deve ser observado entre a vacinação e a administração de imunoglobulinas ou outros produtos derivados de sangue.
- Testes cutâneos (inclusive prova tuberculínica) podem apresentar reatividade reduzida.
- Febre e reações cutâneas podem manifestar-se 5 a 12 dias após a vacinação e persistir por vários dias.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- O produto na forma liofilizada, o diluente e a forma reconstituída da vacina devem ser conservados sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, a menos que especificado pelo fabricante de outra maneira. Durante o transporte, o produto eventualmente poderá ser congelado.
- Diluentes acondicionados como dose unitária poderão, alternativamente, ser conservados entre 15 e 30 °C. Tanto o produto liofilizado, como o reconstituído, deverão ser protegidos da luz.
- Para reconstituir a vacina, injetar o diluente no frasco contendo o liofilizado e agitar bem. O produto reconstituído deve ser amarelo-claro, não devendo ser usado caso se apresente incolor.
- Refrigerar a vacina reconstituída e conservá-la em local escuro, devendo ser utilizada em até 8 horas.
- A seringa a ser utilizada deve ser estéril e isenta de desinfetantes e anti-sépticos, pois os mesmos podem inativar a vacina. Reconstituir apenas com o diluente fornecido pelo fabricante.

VACINA ANTIDIFTERICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO ADULTO (DT)

Simone Sena Farina, Sara de Jesus Oliveira

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra difteria e tétano (DCB).

Apresentação³⁸⁶

- Suspensão injetável.

Indicação³⁸⁶

- Imunização ativa contra difteria e tétano em indivíduos a partir de 7 anos de idade.

Contra-indicações³⁸⁶

- Doenças agudas febris graves.
- Uso de imunossuppressores.

Esquemas de administração³⁸⁶

- Vacinação básica: são indicadas 2 doses de 0,5 mL, com intervalo mínimo de 30 dias e máximo de 60 dias entre as doses. Uma terceira dose de 0,5 mL deve ser aplicada 6 meses após a segunda.
- Vacinação de reforço: administrar uma dose de 0,5 mL a cada 10 anos. O indivíduo não estará devidamente protegido contra difteria e tétano enquanto não tiver completado o esquema de 3 doses da vacina.
- Deve ser agitada vigorosamente e administrada por via intramuscular profunda na região de deltóide, glúteo ou vasto lateral da coxa.

Efeitos adversos³⁸⁶

- Reações de intensidade relativamente baixa: dor, rubor, edema, nódulo e febrícula.
- Rara: reações de caráter alérgico aos componentes da vacina.

Interações medicamentosas³⁸⁶

- Qualquer medicamento administrado concomitantemente à criança deve ser considerado e avaliado pelo médico assistente.

Orientações aos pacientes³⁸⁶

- O paciente deve informar ao médico o aparecimento de sintomas ou doenças. A interrupção da vacinação somente deverá ser efetuada sob orientação médica.

Aspectos farmacêuticos³⁸⁶

- Conservar a temperatura de 2 a 8°C.
- Não deve ser congelada.

VACINA ORAL CONTRA POLIOMIELITE TIPOS 1, 2 E 3

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra poliomielite atenuada (DCB).

Apresentação

- Solução oral.

Indicação

- Imunização ativa contra poliomielite.

Contra-indicações^{1, 4, 5, 8}

- Imunodeficiência congênita ou adquirida ou histórico familiar de comprometimento imune.

Imunossupressores e Imunoterápicos

- Leucemia, linfoma ou terapia com corticosteróides, agentes alquilantes, anti-metabólitos ou radiação.
- Portadores de aids.
- Contactantes diretos de pacientes imunodeprimidos.
- Hipersensibilidade ou reação anafilática prévia a estreptomicina, neomicina, ou polimixina B.
- Reação anafilática prévia à vacina.

Precauções^{4, 5, 6}

- Pessoas com febre, diarreia, infecção viral ou vômito persistente devem adiar a vacinação.
- Em portadores assintomáticos do vírus do HIV, considerar a possibilidade da vacina com vírus inativado.
- Cautela na administração concomitante com vacina contra o cólera, vacina contra febre tifóide ou vacina contra peste bubônica.
- Cautela em idosos.
- Injeção intramuscular, especialmente de antibiótico, deve ser evitada por 30 a 60 dias.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁸

Crianças

- Três (3) gotas, por via oral, aos 2, 4, 6 e 15 meses de vida. Utilizam-se 2 doses de reforço.

Efeitos adversos⁴

- Reação anafilática (rara).
- Paralisia poliomiélica em pessoas sadias vacinadas ou pessoas próximas.
- Febre acima de 39 °C.

Interações medicamentosas⁴

- Imunossupressores, corticosteróides, antineoplásicos, radioterapia.

Orientações aos pacientes⁴

- Caso a vacina seja administrada inadvertidamente a pessoa que convive com paciente imunodeprimido, estes devem evitar contato por aproximadamente 4 a 6 semanas após a vacinação.
- O vírus presente na vacina é excretado nas fezes por até seis semanas após a vacinação. Recomendam-se cuidados rigorosos de higiene, principalmente lavar as mãos após contato com fezes, por exemplo, na troca de fraldas durante esse período. É aconselhável evitar contato com saliva e compartilhamento de utensílios ou alimentos.

Aspectos farmacêuticos^{4-6, 8}

- Armazenar à temperatura de 2 a 8 °C, protegida contra a luz solar direta.
- Em estoque, deve ser armazenada à temperatura de -20 °C.
- Após aberto o frasco, utiliza-se por até 7 dias.

ATENÇÃO: a vacina oral contra poliomielite, administrada em uma série de 3 doses, resulta em proteção imune sustentável, provavelmente por toda a vida, em mais de 95% dos casos. A vacina de vírus inativado é injetável e deve ser utilizada por indivíduos que estejam imunodeprimidos ou por pessoas que convivam com estes. Na utilização da vacina com vírus atenuados há risco de infecção secundária de poliomielite. A amamentação não interfere no sucesso da imunização contra a poliomielite.

VACINA TRÍPLICE BACTERIANA CONTRA DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE (DTP)

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DCB).

Apresentação

- Suspensão injetável.

Indicação¹

- Imunização ativa contra difteria, tétano e coqueluche em crianças com menos de 7 anos e mulheres em idade fértil HIV-positivas assintomáticas e sintomáticas.

Contra-indicações^{1, 4, 386}

- Crianças com quadro neurológico em atividade ou que tenham apresentado quaisquer das seguintes manifestações após aplicação da primeira dose desta vacina:
 - Febre superior a 39,5 °C nas primeiras 48 horas.
 - Convulsões (febris ou afebris) ou crise de choro intenso e incontrolável (com duração de mais de 3 horas) nas primeiras 72 horas.
 - Choque ou episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas.
 - Encefalopatia nos primeiros 7 dias.
- Hipersensibilidade aos componentes da vacina.

Precauções^{1, 4, 389}

- Em caso de prévia reação adversa grave com o uso da DTP, o esquema de imunização primária deverá prosseguir com a vacina dupla, constituída dos toxóides contra difteria e tétano (DT).
- A via de administração intramuscular não pode ser usada em pacientes com distúrbios sangüíneos, como hemofilia e trombocitopenia, optando-se pela via subcutânea.
- Não é recomendada em crianças a partir de 7 anos e em mulheres grávidas.
- Devido ao componente contra pertussis, a vacina não deve ser administrada em indivíduos com encefalopatia progressiva, epilepsia não controlada ou distúrbio neurológico até que seja definido o tratamento, e o problema esteja estabilizado.
- Adiar a imunização em presença de doença febril aguda.
- Avaliar riscos e benefícios ante problemas no sistema nervoso central.
- Avaliar o prosseguimento da imunização em presença de síndrome de Guillain-Barré ocorrida dentro de 6 semanas após a primeira administração da vacina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 4, 6, 386, 388}

- 0,5 mL, por via intramuscular, no 15º mês de idade (1º reforço).
- 0,5 mL, por via intramuscular, entre 4-6 anos de idade (2º reforço).
- Se álcool ou outro desinfetante for usado para limpar o local da injeção, deve-se esperar que o mesmo evapore, pois pode ocorrer inativação da vacina viva.
Obs.: Segundo o atual esquema de vacinação oficial brasileiro, definido pelo Programa Nacional de Imunizações, administra-se vacina tetravalente (DTP + HiB) aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguido de dois reforços com a vacina tríplice bacteriana (DTP), aos 15 meses e entre 4 e 6 anos de idade.

Efeitos adversos^{1, 4, 6, 386, 389}

- Inflamação, linfangite e abscesso estéril no local da injeção.
- Cefaléia, mal-estar, sonolência, irritação e anorexia.
- Neuropatia, convulsões (febris e afebris), encefalite, encefalopatia, febre de 40,5 °C.

- Choque.
- Anafilaxia.
- Choro persistente por mais de 3 horas e episódios hipotônico-hiporresponsivos.

Interações medicamentosas ^{4, 5, 386}

- Agentes imunossupressores ou radioterapia podem diminuir a resposta à vacina ou resultar em respostas anormais à imunização ativa.
- Cloranfenicol pode inibir a resposta imunológica ao toxóide tetânico.

Orientações aos pacientes ⁴

- Alertar o cuidador sobre a necessidade de notificar a ocorrência de algum efeito adverso, mesmo que ele desapareça sem nenhum tratamento.
- Em caso de dor e febre, pode-se utilizar paracetamol, de 4 em 4 horas, durante 24 horas após a injeção.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 4, 386, 389}

- A suspensão é composta pelos toxóides diftérico e tetânico, combinados com a vacina pertussis (coqueluche), adsorvidos por hidróxido de alumínio e adionados de tiomersal como conservante.
- Conservar entre 2 e 8 °C. Não congelar.
- Agitar o produto imediatamente antes da administração para garantir suspensão homogênea. Desprezar o produto caso permaneçam grumos após a agitação.

ATENÇÃO:

1. Embora seja raro, pode ocorrer anafilaxia após administração da vacina, por isso, deve-se sempre ter disponível epinefrina para administração imediata. No caso de reações de hipersensibilidade mais leves, pode-se administrar anti-histamínicos e, se necessário, corticosteróides.
2. Tempo do efeito protetor: a imunização primária com DTP protege mais de 95% das pessoas para a difteria e o tétano por pelo menos 10 anos. No caso da coqueluche, a imunidade persiste durante toda infância, mas diminui ao longo do tempo.

VACINA TRÍPLICE VIRAL CONTRA SARAMPO, RUBÉOLA E CAXUMBA (SRC)

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra rubéola, sarampo e caxumba (DCB).

Apresentação

- Solução injetável.

Indicação¹

- Imunização ativa contra sarampo, rubéola e caxumba.

Contra-indicações ^{1, 5, 8}

- A administração da 2ª dose é contra-indicada no caso de ocorrência de efeito adverso grave após a administração da 1ª dose, como anafilaxia, colapso, choque, encefalite, encefalopatia, ou convulsão afebril.
- Gravidez (ver apêndice A).
- Hipersensibilidade a componentes da vacina.
- Hipersensibilidade a ovo.
- Indivíduos com imunodeficiência ou em corticoterapia.
- Perda de fluido cerebrospinal.
- Leucemia, linfoma ou malignidade generalizada.

- Tuberculose ativa não tratada.
- Indivíduos em radioterapia.
- Doença febril grave.

Precauções ^{1, 5}

- Indivíduos com dano cerebral ou histórico de convulsões.
- A imunização deve ser adiada em caso de doença aguda ou transtorno sistêmico, com ou sem febre, que possam limitar a resposta imunológica.
- Evitar a gravidez por 4 semanas após a vacinação.
- Adiar a vacinação por pelo menos 3 meses após a transfusão de sangue e administração de imunoglobulinas, com exceção de puérperas que tenham recebido imunoglobulina anti-Rho(D) e que estejam suscetíveis à rubéola (a vacinação não pode ser postergada).
- Indivíduos com histórico de dermatite de contato à neomicina.
- Indivíduos que tenham apresentado *rash* entre 7-25 dias após a vacinação devem evitar o contato direto com indivíduos imunocomprometidos durante o período do *rash*.
- Indivíduos com problemas como hemofilia e trombocitopenia não devem receber a vacina pela via intramuscular. Recomenda-se a via subcutânea.
- Casos de falta de sensibilidade ao teste da tuberculina.

Esquemas de administração ^{1, 5, 6, 8}

Imunização primária

- Crianças de 12-15 meses: 0,5 mL, por via intramuscular ou injeção subcutânea profunda.

Reforço da imunização

- Crianças 4-6 anos que tenham tomado a primeira dose: 0,5 mL, por via intramuscular ou injeção subcutânea profunda.

Profilaxia em crianças suscetíveis após exposição ao sarampo

- Crianças maiores de 1 ano: 0,5 mL, por via intramuscular ou injeção subcutânea profunda, em até 72 horas após o contato.
- Adultos: 0,5 mL, por via intramuscular ou injeção subcutânea profunda, em até 72 horas após o contato.

Surto de caxumba

- Crianças 1-4 anos: deve-se administrar uma dose de SCR, o mais rápido possível, em todas as crianças desta faixa etária que tiverem recebido a primeira dose da vacina. Administrar a partir do 28º dia posterior à administração da primeira dose.

Efeitos adversos ^{1, 5, 6}

- Febre, mal-estar, *rash*, dermatite no local da injeção, durante 2-3 dias pós-imunização, geralmente após uma semana da administração da primeira dose, em 3 a 10% dos casos em crianças.
- Náusea, vômito e diarreia.
- Infecções no trato respiratório, pneumonia.
- Reações locais, como inflamação, linfangite e abscesso estéril.
- Artralgia e artrite.
- Ataxia cerebelar, fadiga, irritabilidade, sonolência, cefaléia, parestesias, polineuropatia e encefalopatia, meningoencefalite.
- Dilatação da parótida (ocasionalmente).
- Polineuropatia (raramente).
- Púrpura trombocitopênica idiopática (raramente).
- Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia (raramente).

Interações medicamentosas ^{1, 5}

- Abatacepte: transmissão secundária da infecção pela vacina viva e redução da efetividade da imunização. Não é recomendada a administração da vacina em pacientes fazendo uso do medicamento, ou dentro de 3 meses após seu uso.

- Betametasona, corticotropina, cortisona, ciclosporina, deflazacorte, dexametasona, fludrocortisona, fluorcortolona, hidrocortisona, metilprednisolona, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, ácido micofenólico, parametasona, prednisolona, prednisona, triancinolona: causam resposta imunológica inadequada à vacina. Se possível, retardar a administração da vacina em indivíduos imunodeprimidos com altas doses de corticosteróides. No entanto, o julgamento clínico do médico responsável deve prevalecer. A imunização deve ser feita de 2 a 4 semanas antes do início da terapia com ciclosporina. Não é recomendada a vacinação enquanto o indivíduo estiver fazendo uso de micofenolato de mofetila.
- Imunoglobulina anti-citomegalovírus, imunoglobulina de hepatite B, imunoglobulina BH, leflunomida, imunoglobulina anti-rábica, imunoglobulina do vírus sincicial respiratório, imunoglobulina anti- Rho(D), imunoglobulina antitetânica e imunoglobulina humana específica anti-varicela zoster causam interferência na resposta imune da vacina. A administração de vacinas envolvendo vírus vivos deve ser adiada, se possível, até 3 meses após a interrupção do uso de imunoglobulinas. Caso a vacina tenha sido administrada 14 dias ou menos antes ou junto com a imunoglobulina, a vacinação deverá ser repetida pelo menos 3 meses após a interrupção da imunoglobulina. Isso não é necessário apenas se o teste sorológico indicar que foram produzidos anticorpos adequados. Não é recomendada a vacinação enquanto o indivíduo estiver fazendo uso de leflunomida. Caso a vacinação não possa ser evitada, deve-se interromper o uso da leflunomida e aguardar eliminação antes de administrar a vacina.
- Etanercepte pode causar transmissão secundária da infecção pela vacina viva. Não é recomendada a administração de vacinas vivas em pacientes que fazem uso deste medicamento.
- Infliximabe causa aumento do risco de infecção pela vacina viva. Não é recomendada a vacinação (com vírus vivos) enquanto o indivíduo estiver fazendo uso de infliximabe.
- Antineoplásicos aumentam o risco de infecção pela vacina viva. Pacientes que estiverem recebendo quimioterapia imunossupressora não devem ser vacinados. No caso de pacientes com leucemia em remissão, deve-se esperar pelo menos 3 meses entre o fim da quimioterapia e a vacinação com vírus vivos. No caso de pacientes que estiverem fazendo uso de azatioprina, a vacinação somente deve ser dada quando os benefícios justificarem os riscos.
- Adalimumabe e alentuzumabe aumentam o risco de transmissão secundária da infecção pela vacina viva. Uso não recomendado.
- Vacina polissacarídica contra o meningococo causa diminuição da efetividade da vacina de sarampo. A administração dessas vacinas deve ser separada em um mês.
- Sirolimo reduz eficácia da vacinação. O uso de vacinas envolvendo vírus vivos deve ser evitada.
- Tacrolimo causa risco de infecção nos indivíduos imunocomprometidos e efetividade reduzida da vacina.

Orientações aos pacientes ¹

- Em caso de ocorrência de febre pós-imunização em crianças, pode-se administrar paracetamol, seguida de uma segunda dose após 4-6 horas da primeira. Se a febre persistir após a segunda dose de paracetamol, deve-se procurar o médico.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 8}

- Armazenar o pó para injeção em 2-8 °C antes de reconstituição. O diluente pode ser armazenado na mesma temperatura que o pó ou à temperatura ambiente. Após a reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente e

armazenada em frasco escuro, sob refrigeração, de 2-8 °C e descartada após 8 horas.

- Se for usado álcool ou qualquer outro desinfetante para limpar o local da injeção, deve-se esperar que o mesmo evapore, pois pode ocorrer inativação da vacina viva.

ATENÇÃO:

Pode ocorrer anafilaxia após a administração da vacina e, por essa razão, deve-se sempre ter disponível epinefrina para administração imediata.

Pacientes com imunodeficiência de moderada a grave, incluindo administração de terapia imunossupressora e pacientes infectados pelo HIV, podem ser imunizados se não estiverem gravemente imunodeprimidos.

Pacientes com leucemia em remissão poderão ser vacinados caso não tenham recebido quimioterapia nos três últimos meses.

VACINA CONTRA FEBRE TIFÓIDE

Sara de Jesus Oliveira, Maria Inês Toledo e Simone Sena Farina

Na Renome 2006: item 7.2

Apresentação

- Solução injetável.

Indicação^{1, 4, 6}

- Exposição excepcional a *Salmonella typhi* por ocupação profissional (laboratoristas) ou viagem a áreas endêmicas.

Contra-indicações^{4, 5, 383, 384}

- Antecedentes de reação alérgica à vacina contra febre tifóide.
- Imunodeficiência congênita ou adquirida.
- Neoplasia maligna.
- Tratamento com corticosteróides e outras terapêuticas imunossupressoras.

Precauções^{4, 5, 383, 384}

- Adiar a vacinação em caso de febre, doenças infecciosas agudas e doenças crônicas descompensadas.
- Adiar a vacinação até três meses após o tratamento com imunossupressores ou com corticosteróides em dose alta.
- Cautela em indivíduos com distúrbios da coagulação, trombocitopenia e história de hipersensibilidade a vacinas similares.
- Segurança e eficácia não estabelecidas para crianças menores de 2 anos, pelo que não se recomenda o uso.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 4, 5, 438}

- Vacinação básica: 0,5 mL em injeção intramuscular.
- Vacinação de reforço: após 3 anos, a cada 2 anos.

Efeitos adversos^{3, 4, 5, 383}

- Dor (crianças 14,3%; adultos 26% a 56%), enduração (crianças 2,9%; adultos 5,1% a 18%) e eritema (crianças 6,9%; adultos 3% a 11%) no local da aplicação.
- Cefaléia (11% a 27%).
- Náusea (1,9% a 8,2%).
- Mialgia (2% a 7,4%).
- Mal-estar (4,1% a 37%), febre (crianças 2,9%; adultos 3,1% a 11,1%).

- Reação de hipersensibilidade.

Interações medicamentosas ⁵

- Uso concomitante com agentes quimioterápicos pode aumentar o risco de infecção pela vacina.
- Uso concomitante com azatioprina pode aumentar o risco de infecção pela vacina.
- Uso concomitante com sirolimo pode diminuir a eficácia da vacina.
- Leflunomida pode interferir na resposta imune à vacina.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Conservar à temperatura de 2 °C a 8 °C. Não congelar.

VACINA CONTRA INFLUENZA

Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra gripe.

Apresentação

- Solução injetável.

Indicações ^{1, 2, 3, 5, 386}

- Profilaxia de influenza em adultos (especialmente profissionais da área de saúde, assistentes sociais e pessoas a partir de 50 anos), crianças com alto risco de exposição e familiares de pessoas imunocomprometidas.
- Imunização anual de idosos e pessoas de qualquer idade (inclusive crianças acima de 6 meses, mesmo nascidas prematuramente ou com baixo peso) que apresentem diabetes melito, doenças crônicas (cardíacas, hepáticas, renais ou respiratórias, incluindo asma), além de imunossupressão decorrente do uso de medicamentos ou de doenças (inclusive asplenia e infecção pelo HIV, assintomática ou não, independentemente do estado imunológico).

Contra-indicações ^{1, 2, 5, 386}

- Reação adversa grave a dose anterior da vacina (anafilaxia, choque, colapso, convulsão não-febril, encefalite, encefalopatia).
- Hipersensibilidade a ovos, proteína de aves ou a qualquer outro componente da vacina (os excipientes variam conforme o fabricante, verificar a bula do produto).

Precauções ^{1, 2, 5, 386}

- Vacinas contendo *virion* inteiro não são recomendadas para crianças, pelo alto risco de reações febris graves.
- Doença em fase aguda pode limitar a resposta imune, por isso, recomenda-se adiar a vacinação.
- Epinefrina deve estar sempre disponível para administração, caso ocorra reação anafilática provocada pela vacina.
- Asma pode ser exacerbada, mas a infecção por influenza apresenta maior risco para pacientes asmáticos, prevalecendo o benefício da vacina sobre o risco.
- Doenças menos graves, com ou sem febre não contra-indicam a vacinação.
- A via subcutânea é indicada em paciente com hemofilia, trombocitopenia ou em terapia com anticoagulantes devido ao risco de sangramento no local da injeção (ver Esquemas de administração).
- Portadores de doença neurológica ativa (adiar vacinação).
- Síndrome de Guillain-Barré no período de 6 semanas após vacinação anterior contra influenza.

- Em caso de imunodeficiência (por problema genético, doença ou terapia imunossupressora), a resposta imune pode variar.
- Recomenda-se cuidado especial para não aplicar muito próximo a vaso ou nervo.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 386}

Adultos

- Administrar uma dose, anualmente, em pessoas de alto risco, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza.
- A dose anual recomendada é de 0,5 mL.
- Não injetar por via intravenosa, evitar aplicar no glúteo ou outra área onde haja um tronco importante de inervação.
- Administrar por via intramuscular, na área lateral do músculo deltóide.
- A via subcutânea é recomendada em pacientes com distúrbio de coagulação.

Crianças

- Crianças acima de 9 anos: a dose anual recomendada é de 0,5 mL.
- Crianças até 8 anos que não foram vacinadas previamente devem receber um total de 2 doses, com um intervalo de 4 a 6 semanas entre elas, para maximizar a resposta imune.
- Crianças de 3 a 8 anos: a dose recomendada é de 0,5 mL.
- Crianças de 6 a 35 meses: a dose recomendada é de 0,25 mL.
- Em bebês e crianças pequenas, o local preferencial para administração é a porção anterolateral do músculo da coxa.
- A via subcutânea é recomendada em pacientes com distúrbio de coagulação.
- Não injetar por via intravenosa, evitar aplicar no glúteo ou outra área onde haja um tronco importante de inervação.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Início de ação: 6 a 42 dias.
- Duração de ação: 1 ano.

Efeitos adversos ^{1, 5}

- Dor e inflamação no local da injeção (mais freqüente).
- Febre (menos freqüentes), artralgia e *rash* (associados a vasculite, 2 a 11 dias após vacinação) (menos freqüentes); desconforto generalizado (menos freqüentes) e mialgia são mais comuns em crianças ou pacientes vacinados pela primeira vez (menos freqüentes).
- Exacerbação de asma (raros), pneumonite (raros).
- Pericardite (raros).
- Dermatiosite (raros).
- Hipersensibilidade (raros).
- Síndrome de Guillain-Barré (raros).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5, 386}

- Tratamento com radioterapia ou fármacos com ação imunossupressora pode reduzir (ou mesmo anular) a reação imune à vacina.
- Carbamazepina: pode ter sua concentração aumentada por inibição da detoxificação hepática. A maior parte dos pacientes apresenta efeitos leves e transitórios, não sendo, em princípio, considerado necessário monitorar as concentrações plasmáticas.
- Ciclosporina: pode reduzir a resposta imune. Quando possível, realizar a vacinação 2 a 4 semanas antes do início da terapia com ciclosporina.
- Corticóides: pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente), por mais de 2 semanas, podem ter resposta imunológica inadequada. O tempo necessário para a recuperação da capacidade de resposta não é co-

nhecido, estimando-se entre 3 meses a 1 ano após retirada do corticóide. Se possível, adiar a vacinação em pacientes imunossuprimidos devido ao uso de corticóides, mas a avaliação pelo médico responsável deve prevalecer. A restrição não se aplica a corticoterapia sistêmica, em doses baixas a moderadas, por menos de 14 dias, em uso tópico ou injetável (intra-articular, bursal ou em tendão) ou em terapia de substituição na doença de Addison.

- Efalizumabe: deve-se evitar o uso concomitante com vacinas; vacinar 2 semanas antes do início do tratamento ou 8 semanas após o término deste.
- Etanercepte: deve-se evitar o uso concomitante com vacinas de vírus vivos ou atenuados.
- Fenitoína pode apresentar alterações na concentração plasmática. Os estudos relatam desde aumento até redução dos níveis plasmáticos. A observação no período pós-vacinação é recomendável.
- Fenobarbital: pode ter sua concentração aumentada por inibição da detoxificação hepática. A maior parte dos pacientes apresenta efeitos leves e transitórios, não sendo, em princípio, considerado necessário monitorar as concentrações plasmáticas.
- Gamainterferona: verificar se o fabricante do produto recomenda evitar o uso da vacina.
- Leflunomida: deve-se evitar o uso concomitante com vacinas de vírus vivos ou atenuados.
- Teofilina pode ter as concentrações aumentadas após a vacinação. Se o paciente desenvolver sintomas de toxicidade por teofilina, monitorar a concentração desta e ajustar a dose conforme necessidade.
- Vacinas: algumas vacinas podem ser administradas simultaneamente, desde que utilizados outros sítios de aplicação. Vacinas polissacarídicas (pneumocócica polivalente e meningocócica), vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo B, vacinas de vírus atenuados (sarampo, caxumba, rubéola e poliomielite) e vacinas recombinantes contra hepatite podem ser aplicadas simultaneamente com a vacina contra influenza.
- Varfarina tem seu risco de hemorragia aumentado pela vacina. Monitorar o tempo de protrombina por 2 semanas (ou mais, se houver alteração significativa na função da coagulação) após a vacinação.
- Teste para HIV-1: pode haver reação cruzada, com resultado falso-positivo no teste enzima-imunoensaio. Para confirmação, a determinação de carga viral por amplificação de ácido nucléico é mais adequada do que o *Western blot*. Também pode haver falsos-positivos nos testes para hepatite C e HTLV1.

Orientações aos pacientes ^{2, 5, 386}

- Alertar cuidadores de crianças pequenas que estão sendo vacinadas pela primeira vez quanto à necessidade de uma segunda dose.
- Caso crianças vacinadas manifestem febre como reação à vacina, os cuidadores podem administrar uma dose de paracetamol e, se necessário, após 6 horas, uma segunda dose. Caso a febre persista, buscar atendimento médico. Orientar em relação à dose de paracetamol a ser administrada.
- Procurar atenção médica em caso de reação alérgica com edema ou dificuldade respiratória, febre ou dor muscular intensas.
- A vacina é considerada compatível com a lactação.

Aspectos farmacêuticos ³⁸⁶

- O produto deve ser conservado entre 2 e 8 °C, devendo ser administrado à temperatura ambiente.
- Mantendo-se o frasco em condições assépticas e na temperatura indicada, o produto pode ser utilizado em até 7 dias.

ATENÇÃO: as cepas de *Myxovirus influenzae* que compõem a vacina contra influenza são revistas anualmente pela Organização Mundial da Saúde. As preparações devem incluir vírus inativados dos tipos A e B, mas há 3 formas distintas de vacinas contra influenza: contendo o *virion íntegro*, *subvirion* (*virion rompido*) ou antígenos de superfície. Esta especificação deve constar na bula do produto, assim como o(s) conservante(s) utilizado(s).

Existem outras preparações de vacina contra influenza, algumas inclusive à base de outras cepas virais, que podem ter indicações (como profilaxia da gripe aviária) e formas farmacêuticas diferentes (por exemplo, solução nasal). A vacina contra influenza que integra o Formulário Terapêutico Nacional 2006 não é adequada para outras finalidades ou vias de administração que não aquelas descritas nesta monografia.

VACINA CONTRA MENINGOCOCO A E C

Sara de Jesus Oliveira e Maria Inês Toledo

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra meningite A e C (DCB).

Apresentação

- Pó para suspensão injetável.

Indicação³⁹⁰

- Imunização ativa contra a meningite meningocócica por *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C.

Contra-indicações³⁹⁰

- Febre acima de 38,5 °C.
- Mulheres grávidas, exceto em situação de emergência epidemiológica.
- Pessoas imunodeprimidas por câncer, leucemia, aids ou medicamentos.
- Crianças com menos de 6 meses de idade, exceto em situações de emergência epidemiológica.

Precauções³⁹⁰

- Não aplicar a vacina pela via intravenosa ou intramuscular.
- A administração da vacina deverá ser feita com intervalo mínimo de um mês após aplicação de outras vacinas.
- Histórico de enfermidade alérgica individual ou familiar.
- Tratamento médico e supervisão devem estar disponíveis em caso de evento anafilático.

Esquemas de administração³⁹⁰

Adultos e crianças

- Dose única de 0,5 mL, por via subcutânea, preferencialmente na face externa da parte superior do braço.

Efeitos adversos³⁹⁰

- Dor, desconforto e vermelhidão no local da aplicação.
- Febre baixa, irritabilidade e cefaléia.
- Reações alérgicas e alterações neurológicas reversíveis.
- Todas as reações tendem a desaparecer no prazo de 24 horas após a aplicação.

Interações medicamentosas³⁹⁰

- Não deve ser usada em pacientes submetidos a tratamento com corticosteróides, quimioterápicos, radiação ou a qualquer outra terapia imunossupressora.

Orientações aos pacientes³⁹⁰

- A imunidade ocorre poucos dias após a vacinação, perdurando por não mais de três anos.

- Não confere proteção contra outras meningites supurativas.

Aspectos farmacêuticos³⁹⁰

- O diluente que acompanha a vacina deve estar entre 2 a 8 °C no momento da reconstituição. Para tanto, deve ser colocado na geladeira pelo menos um dia antes de seu uso. Com auxílio de seringa e agulha estéreis, juntar lentamente o conteúdo do frasco do diluente ao frasco da vacina liofilizada. Agitar suavemente sem deixar que se forme espuma, de maneira a obter uma suspensão uniforme.
- A vacina reconstituída apresenta-se translúcida e esbranquiçada.
- Manter a vacina refrigerada entre 2 e 8 °C e ao abrigo de luz direta.
- A vacina reconstituída não deve ser congelada.

ATENÇÃO: os eventos adversos graves ou inusitados devem ser notificados por telefone imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a vigilância e obter orientações quanto à investigação, se necessário.

VACINA CONTRA MENINGOCOCO B E C

Rogério Hoefler

Na Renome 2006: item 7.2

Sinonímia

- Vacina contra meningite B e C (DCB).

Apresentação^{389, 391}

- Suspensão injetável.

Indicação³⁹¹

- Imunização ativa contra infecção por *Neisseria meningitidis* sorogrupos B e C, nas seguintes situações: crianças a partir de três meses de vida; residentes em regiões endêmicas ou pessoas em viagem para tais regiões; comunidades fechadas como orfanatos, creches, escolas, acampamentos militares, prisões, áreas densamente povoadas e em qualquer comunidade onde tenham ocorrido casos ou portadores de meningococo dos sorogrupos B e C.

Contra-indicações³⁹¹

- Prévia reação de hipersensibilidade ou anafilática grave associada ao uso de qualquer dos componentes desta vacina.
- Doença febril aguda (temperatura acima de 38,5 °C).
- Processos infecciosos e alérgicos agudos e enfermidades crônicas em fase de descompensação.
- Surgimento de qualquer reação grave com a administração da primeira dose contra-indica a segunda dose.

Precauções³⁹¹

- Todo posto de vacinação deve dispor de epinefrina (solução 1:1.000) para tratamento imediato de eventual reação anafilática.
- Os pacientes que estejam sob tratamento imunossupressor ou aqueles que apresentam distúrbios imunológicos podem não alcançar imunização adequada.
- Gravidez (ver apêndice A).

Esquemas de administração³⁹¹

- Duas doses de 0,5 mL, intramuscular, a partir de três meses de idade, com intervalo de 6-8 semanas entre elas.
- Administrar por via intramuscular profunda, preferencialmente no músculo deltóide. Em crianças com deltóide muito pequeno, a vacina deve ser injetada na face anterolateral do músculo.

Eventos adversos^{389, 391}

- Normalmente, os eventos são leves e de frequência variável, surgindo nas primeiras 24 horas e com tendência a desaparecer 72 horas após a vacinação.
- Dor local (62%), rubor local (14%), tumefação (5%), eritema e endureção (1,8%).
- Abscessos e linfadenite (raros).
- Febre acima de 37,5 °C (23%).
- A “síndrome de reação sistêmica precoce”, que tipicamente ocorre dentro de 3 horas após a aplicação da vacina, tem incidência de 1/3.074 dos vacinados; caracteriza-se por um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tremores, calafrios, febre, cefaléia intensa, vômitos, sonolência, prostração, cianose perioral ou de dedos.
- Cefaléia (7,7%) pode estar associada a febre e vômitos.
- Episódio hipotônico-hiporresponsivo, caracterizado por palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulos, apresenta instalação súbita, em até 48 horas após a aplicação da vacina, em 1/414.000 a 1/82.953 vacinados.
- Convulsões febris (1/80.000 doses aplicadas), convulsões afebris (1/500.000) e ataxia cerebelar (1/680.000 doses aplicadas) ocorrem nas primeiras 72 horas após a aplicação da vacina.
- Manifestações purpúricas, no local de aplicação ou disseminadas, em 1/38.850 doses aplicadas.
- Urticária (1/19.638 doses aplicadas), edema de Quincke (entre 1/95.802 e 1/37.091), exantema (1/15.983) e choque anafilático (entre 1/910.117 e 1/500.000).
- Mal-estar geral e sonolência.
- A incidência de sintomas e sinais, locais e sistêmicos, tende a diminuir após a segunda dose.

Interações medicamentosas³⁹²

- Pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, contanto que seja em pontos diferentes de aplicação e que as vacinas não sejam misturadas na mesma seringa.

Orientações aos pacientes³⁹²

- O uso de paracetamol pode ser necessário após administração da vacina, para atenuar o desconforto de eventos adversos.

Aspectos farmacêuticos³⁹¹

- Cada 0,5 mL da suspensão contém 50 microgramas de proteínas purificadas da membrana externa do meningococo B e 50 microgramas de polissacarídeos capsulares purificados do meningococo C, adsorvidos em gel de hidróxido de alumínio; contém, ainda, 0,01% de tiomersal como conservante.
- Agite suavemente o conteúdo do frasco antes de extrair cada dose, para assegurar correta homogeneidade.
- Deve ser mantida ao abrigo da luz, sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, evitando congelamento.

VACINA CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO C

Rogério Hoefler

Na Rename 2006: item 7.2**Sinonímia**

- Vacina contra meningite C (Denominação Comum Brasileira).

Apresentação^{392, 393}

- Suspensão injetável.

Indicação^{392, 393}

- Imunização ativa contra infecção por *Neisseria meningitidis* sorogrupo C, nas seguintes situações: asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; imunodeficiências congênitas da imunidade humoral, particularmente do complemento e de lecitina fixadora de manose; pessoas menores de 13 anos com HIV/aids; implante de cóclea; e doenças de depósito.

Contra-indicações^{392, 393}

- Prévia reação de hipersensibilidade ou anafilática grave associada ao uso de qualquer dos componentes desta vacina.
- Doença febril aguda (temperatura acima de 38,5°C); contudo, não está contra-indicada em infecção leve no trato respiratório superior.

Precauções^{392, 393}

- A vacina confere proteção somente contra *N. meningitidis* grupo C. A presença de pequena quantidade de toxóide tetânico não confere proteção contra o tétano.
- Não há evidência de qualquer efeito danoso sobre a gravidez. Não se justifica teste de gravidez de rotina antes da vacinação.
- Lactação em mulheres saudáveis não contra-indica a imunização.

Esquemas de administração^{2, 388, 392, 393}

Lactentes

- Três doses de 0,5 mL, por via intramuscular, aos 2 (1ª dose), 4 (2ª dose) e 6 meses de idade (3ª dose), ou com o mínimo de quatro semanas de intervalo entre as doses.

Crianças entre 4 e 11 meses

- Duas doses de 0,5 mL, por via intramuscular, com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses.

Crianças com mais de 12 meses e adultos

- Recomenda-se dose única.
Obs.: Em crianças com menos de um ano, a vacina deve ser administrada por via intramuscular, na região anterolateral da coxa; em crianças maiores e adultos, pode-se também optar pela região deltóide. A via subcutânea deve ser empregada em indivíduos com distúrbios hemorrágicos.

Efeitos adversos^{2, 389, 392, 393}

- Dor (acima de 10%), eritema (acima de 10%) e enduração no local da injeção (acima de 10%).
- Febre baixa (acima de 10%), irritabilidade (acima de 10%), anorexia (acima de 10%) e cefaléia (acima de 10%), sonolência, tontura, convulsões (1,6 caso/100.000 doses), síncope.
- Náusea, vômito, diarreia.
- Linfadenopatia.
- Anafilaxia (0,3 caso/100.000 doses), púrpura (0,1 caso/100.000 doses), broncoespasmo, angioedema e síndrome de Stevens-Johnson (rara), erupção cutânea, urticária, prurido.
- Rigidez do pescoço, mialgia, hipotonia.
- Fotofobia.
- Parestesia, hipoestesia.
- Os efeitos adversos sistêmicos tendem a diminuir com o aumento da idade, e efeitos adversos locais tendem a aumentar com o aumento da idade. Cefaléia é mais comum em adolescentes.

Interações medicamentosas^{2, 389, 392, 393}

- A vacina pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, contanto que seja em pontos diferentes de aplicação, e que as vacinas não sejam misturadas na mesma seringa.

Orientação aos pacientes³⁹²

- O uso de paracetamol pode ser necessário após administração da vacina para atenuar o desconforto de eventos adversos.

Aspectos farmacêuticos^{392, 393}

- Cada dose (0,5 mL de suspensão) contém 10 microgramas de polissacarídeo do meningococo C, conjugado a toxóide tetânico ou CRM197. Contém hidróxido de alumínio como adjuvante.
- Armazenar sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, evitando congelamento.
- Agitar antes do uso para obter uma suspensão branca homogênea.
- Descartar se houver alteração na cor ou formação de grumos.

ATENÇÃO: os eventos adversos graves ou inusitados devem ser notificados por telefone imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a vigilância e obter orientações quanto à investigação, se necessário.

VACINA ORAL DE ROTAVÍRUS HUMANO

Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2006: item 7.2**Apresentação**

- Pó para solução oral.

Indicação^{2, 5}

- Profilaxia de gastroenterite viral por rotavírus, em crianças acima de 6 semanas.

Contra-indicações^{2, 3, 5}

- Histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.
- Hipersensibilidade prévia à vacina de rotavírus.
- Terapia com imunossupressores, corticóides e citostáticos.
- Crianças com imunodeficiência.
- Crianças com histórico ou predisposição para intuscepção.

Precauções^{2, 3, 5}

- Doença febril nem sempre impossibilita a vacinação.
- Não há dados de eficácia e segurança em crianças com problemas gastrintestinais (inclusive congênitos, com dificuldade para ganhar peso) ou imunocomprometidas.
- Adiar vacinação em crianças com diarreia ou vômito.
- Crianças submetidas à transfusão sanguínea ou que receberam derivados de sangue (inclusive imunoglobulinas) nos últimos 42 dias (imunocompetência alterada).
- Crianças em contato próximo com pessoas imunocomprometidas.
- Vacinas e imunoglobulinas concomitantes.

Esquemas de administração^{2, 3}**Crianças com 6 semanas ou mais**

- Dose unitária, repetindo-a após intervalo de pelo menos 4 semanas. O esquema de 2 doses deverá ser completado antes de a criança completar 24 semanas (preferencialmente até a 16ª semana de vida).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Início de ação: 3 a 5 semanas.
- Duração de ação: até 2 anos.
- A administração de alimentos não interfere na biodisponibilidade.

Efeitos adversos ^{2, 3, 5}

- Diarréia (freqüentes), vômito (freqüentes), dor abdominal (freqüentes), Anorexia (freqüentes), irritabilidade (freqüentes) e febre (freqüentes).
- *Rash* (raros).
- Espasmos musculares (raros).
- Bronquiolite (raros).

Interações medicamentosas ⁵

- Corticóides: vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente) por mais de 2 semanas, pois podem ter resposta imunológica inadequada. Se possível, adiar a vacinação em pacientes imunodeprimidos. A restrição não se aplica a corticoterapia sistêmica em doses baixas e moderadas, por menos de 14 dias, em uso tópico (cutâneo, ocular, intra-articular, bursal ou em tendão) ou em terapia de substituição na doença de Addison.
- Imunossupressores e citostáticos aumentam o risco de infecção pelo vírus. Intervalo de no mínimo 3 meses deve ser observado entre o término da quimioterapia e a administração de vacinas de vírus vivos.
- Abatacepte: pode haver transmissão secundária da infecção e redução da eficácia da imunização.
- Adalimumabe: pode aumentar o risco de infecção pela vacina.
- Alemtuzumabe: apresenta efeito imunossupressor.
- Azatioprina: intervalo de no mínimo 3 meses deve ser observado entre o término da quimioterapia e a administração de vacinas de vírus vivos.
- Etanercepte altera a resposta imune celular, havendo risco de infecção por rotavírus.
- Imunoglobulinas, especificamente anti-citomegalovírus, hepatite B, anti-rábica, antitetânica, vaccinia, varicela-zoster, vírus sincicial respiratório, anti-Rho(D), interferem na resposta imune à vacina.
- Infliximabe pode aumentar o risco de infecção pela vacina.
- Leflunomida pode interferir na eficácia da vacina.
- Mícofenolatos (de mofetila e de sódio) e ácido micofenólico podem reduzir a eficácia da resposta imune.
- Sirolimo e tacrolimo podem reduzir a eficácia da resposta imune.
- Vacina oral contra poliovírus deve ser intervalada pelo menos por 2 semanas (antes ou depois).

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 5}

- A eficácia da vacina depende da administração de 3 doses, a intervalos de 4 a 10 semanas, devendo a última ser aplicada até a 32ª semana de vida.
- Pelo risco de excreção dos vírus provenientes da vacina através das fezes, os cuidadores deverão ter especial atenção em lavar as mãos após trocar fraldas de criança recém-vacinada, especialmente se no domicílio houver pessoas imunocomprometidas.
- Contatar o médico se a criança apresentar sintomas de intussuscepção (vômito persistente, fezes sangüinolentas, fezes escuras ou cólica intensa).

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Armazenar entre 2 e 8 °C e proteger da luz. Não congelar.
- A administração deve ser tão imediata quanto possível após retirar do refrigerador.

VACINA TETRAVALENTE (DTP + HIB) ANTI-DIFTÉRICA, ANTITETÂNICA, ANTIPERTÚSSICA E CONTRA MENINGITE E OUTRAS INFECÇÕES CAUSADAS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 7.2

Sinonímia

- (DCB dos componentes isolados): vacina contra difteria, tétano e coqueluche + vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo B (toxóide tetânico).

Apresentação

- Suspensão injetável.

Indicação^{1, 4}

- Imunização ativa contra difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B.

Contra-indicações⁴

- Indivíduos com prévia reação anafilática ou encefalopatia dentro de 7 dias após imunização com esta vacina ou qualquer de seus componentes (DTP ou Hib).
- Quadro neurológico em atividade.
- Crianças com qualquer das seguintes manifestações após aplicação de dose anterior desta vacina ou da vacina DTP.
- Convulsões ou crise de choro intenso e incontrolável (com duração de mais de 3 horas) em até 72 horas.
- Choque ou episódio hipotônico-hiporresponsivo até 48 horas.
- Encefalopatia nos primeiros 7 dias.

Precauções^{4, 5}

- Segurança e eficácia não foram definidos em crianças com menos de 6 semanas de idade.
- A vacina não é recomendada para crianças com idade a partir de 7 anos.
- Avaliar risco-benefício da vacinação durante amamentação em virtude da presença do toxóide tetânico.
- Avaliar risco-benefício desta vacina nas seguintes condições: suspeita de doença neurológica, convulsões, histórico familiar de convulsões ou problemas no sistema nervoso central, hipersensibilidade a tiomersal.
- Indivíduos com histórico de convulsões devem receber paracetamol.

Esquemas de administração^{4, 388}

- Três doses de 0,5 mL, por via intramuscular, aos 2 (1ª dose), 4 (2ª dose) e 6 (3ª dose) meses de idade.
- Se álcool ou qualquer outro desinfetante for usado para limpar o local da injeção, deve-se esperar que o mesmo evapore, pois pode ocorrer inativação da vacina viva.

Obs.: Segundo o atual esquema de vacinação oficial brasileiro, definido pelo Programa Nacional de Imunizações, administra-se vacina tetravalente (DTP + Hib) aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguido de dois reforços com a vacina tríplice bacteriana (DTP), aos 15 meses e entre 4 e 6 anos de idade.

Efeitos adversos^{1, 5, 6, 8}

- Eritema, inflamação, linfangite, abscesso estéril, endureção e calor no local da injeção.
- Vômito e diarreia.
- Cefaléia, mal-estar, sonolência, irritação, anorexia, letargia, neuropatia, convulsões (febris e afebris), encefalite, encefalopatia, febre com temperatura de 40,5 °C.
- Choque, anafilaxia.
- Choro persistente por mais de 3 horas.

- Episódios hipotônico-hiporresponsivos.
- *Rash* cutâneo.

Interações medicamentosas⁵

- Agentes imunossupressores ou radioterapia podem diminuir a resposta à vacina ou resultar em respostas anormais à imunização ativa.
- O uso de cloranfenicol pode inibir a resposta imunológica ao toxóide tetânico.

Orientações aos pacientes⁴

- Se ocorrer febre, tomar paracetamol, por via oral, de 4 em 4 horas, por 24 horas, a partir do momento da injeção.
- Comunicar a ocorrência de infecção grave dentro de 2 semanas após a vacinação.

Aspectos farmacêuticos⁸

- A vacina tetravalente apresenta-se em 2 frascos separados para combinação no momento da administração: 1 frasco-ampola com a vacina polissacarídica contra *Haemophilus influenzae* tipo B conjugada com toxóide tetânico (pó liofilizado) e 1 ampola contendo vacina contra difteria, tétano e coqueluche em suspensão (líquido).
- Misturar o conteúdo dos frascos e agitar imediatamente antes da administração para garantir suspensão homogênea. Desprezar o produto caso permaneçam grumos após a agitação.
- Conservar entre 2 e 8 °C. Não congelar.

ATENÇÃO:

1. A resposta de anticorpos à vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B está relacionada à idade da criança, com o aumento da resposta imune associado ao aumento da idade.
2. Embora raramente, pode ocorrer anafilaxia após administração da vacina, devendo-se sempre ter disponível epinefrina para administração imediata. No caso de reações de hipersensibilidade mais leves, podem-se administrar anti-histamínicos e, se necessário, corticosteróides.
3. Tempo do efeito protetor: a imunização primária com DTP protege mais de 95% das pessoas para a difteria e o tétano por pelo menos 10 anos. No caso da coqueluche, a imunidade persiste durante toda infância, mas diminui ao longo do tempo. Para *Haemophilus influenzae* tipo B, a duração da imunidade é desconhecida.

7.3 Soros e imunoglobulinas

Imunoglobulinas são preparadas a partir de grandes quantidades de plasma humano e contêm anticorpos contra agentes infecciosos específicos (antitetânica, anti-rábica, anti-hepatite). Produzem imunização passiva com proteção imediata. Indivíduos que sofreram mordidas de animais que desenvolvem sinais de raiva e não eram previamente vacinados devem receber imediatamente vacina e profilaxia passiva com imunoglobulina específica para raiva³⁹⁵. No tétano, a imunoglobulina antitetânica humana é recomendada como tratamento precoce em crianças e adultos³⁹⁵. Imunoglobulinas (IgG), vacinas ou interferonas foram comparadas na prevenção de doença por citomegalovírus em receptores de transplantes de órgãos sólidos em revisão Cochrane³⁹⁶ de 37 estudos. IgG não diferiu de placebo ou não-tratamento em relação a risco de doença por citomegalovírus, infecção pelo vírus ou mortalidade de todas as causas, mas reduziu significativamente o risco de morte pela doença. IgG mais terapia antiviral não diferiu significativamente de medicamento antiviral isolado em relação aos mesmos desfechos. A vacina ou interferona não diferiram significativamente de placebo no risco de contrair doença por citomegalovírus (CMV). Assim, correntemente não há indicação para profilaxia de doença por CMV em pacientes transplantados.

Em revisão sistemática de 11 estudos (n = 30.000),³⁹⁷ intervenções antenatal com imunoglobulina anti-D foram comparadas em relação à prevenção de risco de hemorragia materno-fetal em situações de risco e em todas as gestações. Houve razões de risco de 0,2 e 0,37 em todos os subgrupos. Tal resultado favorece a prevenção sistemática, mas não há suficientes dados sobre o benefício perinatal dessa estratégia. Análise econômica³⁹⁸ examinou o custo-efetividade de imunização anti-D em prevenção sistemática de todas as mulheres Rh negativas, prevenção para situações-alvo ou não prevenção. Estudos publicados no Reino Unido, Canadá e Estados Unidos geralmente concluem pelo mais alto custo da prevenção sistemática, mas análise de custo-efetividade favorece esta abordagem.

IMUNOGLOBULINA ANTI-D (RH)

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 7.3

Sinonímia

- Imunoglobulina anti-Rho(D).

Apresentação

- Solução injetável com 250 microgramas e 300 microgramas.

Indicação^{1, 2}

- Profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido.

Contra-indicação^{1, 2, 6}

- Hipersensibilidade a imunoglobulinas.

Precauções^{1, 2, 6}

- Pacientes Rh-negativo com anticorpos anti-D.
- Pacientes Rh-positivo em tratamento para distúrbios sangüíneos.

Esquemas de administração^{1, 2, 6}

Gestantes e puérperas

Durante a gravidez

- 100 microgramas, por injeção intramuscular profunda, em duas doses, a 28 e 34 semanas de gravidez, respectivamente.
- Episódio sensibilizador até 20 semanas de gravidez: 25 microgramas, por via intramuscular profunda, até 72 horas após episódio.
- Episódio sensibilizador após 20 semanas de gravidez: 500 microgramas, por via intramuscular profunda, dentro de 72 horas após episódio.

Período perinatal

- 250-500 microgramas, por via intramuscular profunda, imediatamente ou 72 horas após o parto.

Interações medicamentosas^{1, 2}

- A vacina de rubéola pode ser administrada concomitantemente no pós-parto, desde que sejam utilizadas seringas distintas e sejam aplicados em locais diferentes. Os anticorpos da vacina de rubéola podem ser inibidos, pelo que é necessário vacinar novamente após 8 semanas.

Aspectos farmacêuticos^{1, 2, 6}

- Armazenar em temperatura entre 2 e 8 °C.
- Não congelar.
- Proteger da luz.
- Após abertura da ampola, o conteúdo deve ser usado imediatamente. Descartar o volume não utilizado na primeira hora.

ATENÇÃO: a dose depende do nível de exposição ao sangue Rh-positivo. A profilaxia neonatal não suprime a necessidade de utilização após o parto. Há evidência de benefícios mesmo quando a administração é realizada após 72 horas.

IMUNOGLOBULINA ANTITETÂNICA

Rachel Magarinos-Torres

Na Renome 2006: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável de 250 UI.

Indicação ^{1,2}

- Prevenção e tratamento do tétano.

Contra-indicação ¹

- Hipersensibilidade conhecida a imunoglobulinas.

Precauções ^{1,2,5}

- A administração concomitante com vacina antitetânica requer uso de seringas diferentes e deve ser realizada em locais distintos.
- Deficiência de IgA.
- Trombocitopenia.
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração ^{1,2,5}

Adultos e crianças

Profilaxia

- 250 UI, por via intramuscular profunda.
- Recomendam-se 500 UI em casos cuja exposição ocorreu há mais de 24 horas ou com alto risco de contaminação ou depois de queimaduras.

Tratamento

- 150 UI/kg, por via intramuscular (injetar em múltiplos sítios).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- O nível sérico requerido para prevenção é de 0,01 UI/mL.
- Meia-vida de eliminação: 3 a 5 semanas.

Efeitos adversos ¹

- Anafilaxia durante a imunização (menos de 1%).
- Reações no local de administração intramuscular como dor e sensibilidade.
- Reações sistêmicas no caso de administração intravenosa (febre, calafrios, enrijecimento facial, cefaléia e náuseas).

Interações medicamentosas ^{1,5}

- As imunoglobulinas podem interferir na resposta imune de algumas vacinas de vírus vivos atenuados, administradas três semanas antes ou pelo menos três meses após administração da imunoglobulina.
- No caso da imunoglobulina antitetânica, foi observada relação com vacinas para sarampo, caxumba, varíola, rotavírus, rubéola e varicela.

Aspectos farmacêuticos ^{1,2}

- Armazenamento em recipiente de vidro, protegido da luz e a temperatura entre 2 e 8°C. Não congelar.

IMUNOGLOBULINA ANTI-RÁBICA

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável de 150 UI e 300 UI.

Indicação ^{1,2}

- Prevenção da raiva em humanos.

Contra-indicação ¹

- Hipersensibilidade conhecida a imunoglobulinas.

Precaução ^{1,2}

- A administração concomitante com vacina anti-rábica requer uso de seringas diferentes e deve ser realizada em locais distintos.
- Antes da administração no sítio de lesão, lavá-lo rigorosamente com água e sabão.

Esquemas de administração ^{1,2}

Adultos e crianças

Pós-exposição

- 20 UI/kg, infiltrado em torno do local da mordida. Caso não seja possível infiltrar todo o volume, administrar o restante por via intramuscular.

Efeitos adversos ¹

- Anafilaxia durante a imunização (menos de 1%).
- Dor e sensibilidade no local de administração intramuscular.
- Reações sistêmicas no caso de administração intravenosa (febre, calafrios, enrijecimento facial, cefaléia e náuseas).

Interações medicamentosas ¹

- As imunoglobulinas podem interferir na resposta imune de algumas vacinas de vírus vivos atenuados, administradas três semanas antes ou pelo menos três meses após administração da imunoglobulina.

Aspectos farmacêuticos ^{1,2}

- Armazenamento em recipiente de vidro protegido da luz e em temperatura entre 2 e 8°C.

SOROS HETERÓLOGOS

Rogério Hoefler

Soros são antitoxinas usadas em imunização passiva como recurso terapêutico pós-exposição. Geralmente provêm de soro de animais e servem para neutralizar as toxinas produzidas em botulismo, raiva, difteria e venenos de cobras, escorpões e aranhas.

Orientações gerais em soroterapia ^{399, 401}

Precauções

- Em pacientes com antecedentes alérgicos, ou com sensibilidade a soros de origem equina, a infusão intravenosa do soro deverá ser realizada sob estrito monitoramento médico, para identificação e pronto atendimento de eventual reação anafilática.
- Verificar se o paciente já fez uso anterior de soro heterólogo (antitetânico, anti-rábico, antiofídico) e se apresenta problemas alérgicos de naturezas diversas. Diante de afirmações positivas, deve-se considerar potencial de reações adversas, e devem ser administrados anti-histamínico e corticosteróide, 15 minutos antes da aplicação do soro.
- Na vigência de reações alérgicas, interromper a soroterapia temporariamente e iniciar tratamento conforme intensidade das reações.

Imunossupressores e Imunoterápicos

- Uma vez indicado, o soro deve ser administrado o mais rapidamente possível. Alimentação prévia e (ou) ingestão de bebidas alcoólicas não contraindicam seu emprego, mas impõem cuidado mais rigoroso desses pacientes pelo risco de complicações relacionadas a vômitos (aspiração).
- Pelo risco de infecção secundária no local da picada, pode-se indicar uso de antimicrobianos e profilaxia de tétano.
- Tratamento cirúrgico deve ser realizado em casos de edema intenso e ocorrência de necrose no local da picada por animal peçonhento.
- Quanto mais precoce for a administração da primeira dose do soro, maior o potencial terapêutico.
- O soro deve ser aplicado sob supervisão profissional, pois pode desencadear reações alérgicas, algumas delas potencialmente graves.
- Cautela em idosos.
- Não há evidência de risco direto ao feto quando usados em mulheres grávidas.
- Não há evidência de risco direto ao lactente cuja mãe faz uso do soro.

Esquemas de administração

- Não há diferenciação de dose para adultos e crianças; o que define a dose não é faixa etária, mas a gravidade do quadro clínico resultante.
- Exceto quando há orientação específica, os soros antiveneno, diluídos ou não em solução fisiológica, devem ser administrados por via intravenosa lenta, em 20 a 60 minutos. Na impossibilidade de uso desta via, o soro pode ser administrado por via subcutânea.
- A necessidade de administração de doses adicionais, em relação às recomendadas, deverá ser avaliada de acordo com o quadro clínico e o tempo de coagulação. Se o paciente permanecer incoagulável 24 horas após a soroterapia, é recomendada dose adicional.
- O Quadro 8, a seguir, apresenta a soroterapia recomendada, conforme classificação quanto à gravidade do envenenamento por animal peçonhento.

Quadro 8. Indicação do número de ampolas de soros anti-veneno para tratamento de acidentes por ofídios, aracnídeos e *Lonomia*

Acidente causado por	Classificação e nº de Ampolas			Tipo de Soro
	LEVE	MODERADO	GRAVE	
<i>Bothrops</i> (jararaca)	2-4	4-8	12	SAB/SABL ou SABC
<i>Crotalus</i> (cascavel)	5	10	20	SAC/SABC
<i>Micrurus</i> (coral)	*	*	10	SAE
<i>Lachesis</i> (surucucu)	**	10	20	SABL/SAL
<i>Tityus</i> (escorpião)	***	2-3	4-6	SAEEs/SAAr
<i>Phoneutria</i> (armadeira)	***	2- 4	5-10	SAAr
<i>Loxosceles</i> (aranha-marrom)	***	5	10	SAAr/SALox
<i>Latrodectus</i> (viúva-negra)	**	1	1-2	SALatr
<i>Lonomia</i> (taturana)	***	5	10	SALon

* clinicamente, os acidentes são classificados como graves ou potencialmente graves.

** clinicamente, os acidentes são classificados como moderados ou graves.

*** dispensa soroterapia, indicando-se tratamento sintomático e observação hospitalar.

SAC – soro anticrotálico; SABC – soro antibotrópico-crotálico; SABL – soro antibotrópico-laguético.

SAL – soro antilaquético; SAB – soro antibotrópico; SAE – soro antiapláidico; SAEEs – soro antiescorpiônico.

SAAr – soro antiaracnídeo; SALox – soro antiloxoscélico; SALatr – soro antilatrodético; SALon- soro antilonômico.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes

- Início de ação: imediato (via intravenosa).

Efeitos adversos

- A administração de soros heterólogos pode ser acompanhada de reações alérgicas de graus variáveis.
- As reações alérgicas mais frequentes são: prurido/rubor cutâneo, urticária, tosse seca, rouquidão, náusea, vômito, crise asmátiforme.
- Reações graves são pouco frequentes, e choque anafilático foi descrito em 1:50.000 pacientes que fizeram uso de soro equino.
- Reações precoces (primeiras 24 horas após administração do soro) têm caráter anafilático ou anafilactóide, podem ser graves e necessitam de cuidados médicos.
- Reações tardias (5 a 24 dias após administração do soro) em geral são benignas. Caracterizam-se por: febre, artralgia, adenomegalia e, raramente, comprometimento neurológico ou renal. São conhecidas como “Doença do Soro”; o tratamento, de acordo com a intensidade, se dá por meio da administração de corticosteróides, analgésicos e anti-histamínicos.

Interações medicamentosas

- Não há evidência de interação relevante com medicamentos, alimentos ou álcool.

Aspectos farmacêuticos

- Os soros devem ser mantidos sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, evitando congelamento.
- O conteúdo da ampola deve ser límpido e transparente. Não deve ser usado se houver turvação ou presença de precipitado.

SOROS ANTIPEÇONHENTOS ^{399, 400}**Soro Antibotrópico (SAB)****Apresentação**

- Solução injetável 5,0 mg/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 5,0 mg do veneno-referência de *Bothrops jararaca*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de serpentes do gênero *Bothrops* (ex: jararaca, jararacuçu, urutu, cotiara, caiçaca e outras) e ainda dos gêneros *Bothriopsis* e *Porthidium*.

Precauções

- A insuficiência renal aguda é complicação grave no acidente botrópico. Cuidados especiais com a hidratação do paciente e cuidado da função renal devem ser instituídos precocemente.
- Os acidentes botrópicos podem alterar o tempo de coagulação.

Soro Anticrotálico (SAC)**Apresentação**

- Solução injetável 1,5 mg/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1,5 mg do veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de serpentes do gênero *Crotalus* (cascavel).

Precauções

- A insuficiência renal aguda é complicação grave no acidente crotálico. Cuidados especiais com a hidratação do paciente e cuidado da função renal devem ser instituídos precocemente.
- Os acidentes crotálicos podem alterar o tempo de coagulação.

Soro Antibotrópico-Crotálico (SABC)

Apresentação

- Solução injetável (5,0 mg + 1,5 mg)/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 5,0 mg do veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 1,5 mg do veneno-referência de *Crotalus durissus terrificus*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*.

Precauções

- A insuficiência renal aguda é complicação grave no acidente botrópico e crotálico. Cuidados especiais com a hidratação do paciente e cuidado da função renal devem ser instituídos precocemente.
- Os acidentes botrópicos e crotálicos podem alterar o tempo de coagulação.

Soro Antibotrópico-Laquétrico (SABL)

Apresentação

- Solução injetável (5,0 mg + 3,0 mg)/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 5,0 mg do veneno-referência de *Bothrops jararaca* e 3,0 mg do veneno-referência de *Lachesis muta*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis* (surucucu e pico-de-jaca).

Precauções

- Pelo risco potencial de bradicardia, hipotensão e choque, recomenda-se o monitoramento das funções vitais no envenenamento.
- Os acidentes botrópicos e laquétricos podem alterar o tempo de coagulação.

Soro Antielapídico (SAE)

Apresentação

- Solução injetável 1,5 mg/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1,5 mg do veneno-referência de *Micrurus frontalis*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de serpentes do gênero *Micrurus* (corais verdadeiras, boicorá).

Soro Antiescorpiônico (SAEEs)

Apresentação

- Solução injetável 1 mg/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1,5 DMM (Dose Mínima Mortal) do veneno-referência de *Tityus serrulatus*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de escorpiões do gênero *Tityus*.

Precaução

- Pelo risco potencial de bradicardia, hipotensão e choque, recomenda-se o monitoramento das funções vitais no envenenamento.

8	MEDICAMENTOS E ANTÍDOTOS USADOS EM INTOXICAÇÕES EXÓGENAS	457
8.1	Não-específicos	457
	bicarbonato de sódio	458
	carvão vegetal ativado	459
8.2	Específicos	460
	cloreto de metiltionínio	462
	cloreto de naloxona	462
	cloridrato de penicilamina	463
	flumazenil	464
	folinato de cálcio	465
	mesilato de desferroxamina	465
	mesilato de pralidoxima	466
	nitrito de sódio	468
	sulfato de atropina	468
	tiosulfato de sódio	469

- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 1,5 DMM do veneno-referência de *Tityus serrulatus*, 1,5 DMM do veneno-referência de *Phoneutria nigriventer*, e 15 DMN (Dose Mínima Necrosante) de veneno-referência de *Loxosceles* sp.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de escorpiões do gênero *Tityus* e aranhas dos gêneros *Phoneutria* (aranha-armadeira) ou *Loxosceles* (aranha-marrom).

Soro Antilatrodectus (SALatr)

Apresentação

- Solução injetável.
- 2,5 mL da solução neutralizam, no mínimo, 6.000 UI de veneno-referência de aranhas do gênero *Latrodectus*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de aranhas do gênero *Latrodectus* (viúva-negra).

Esquemas de administração^{4, 5}

Adultos e Crianças

- Injetar o conteúdo de uma ampola por via intramuscular, preferencialmente na região anterolateral da coxa. Normalmente, uma dose é suficiente, mas alguns indivíduos podem requerer dose adicional.
- Pode ser administrado por via intravenosa em casos graves de choque ou em crianças com menos de 12 anos de idade. O conteúdo de uma ampola é diluído em 10 a 50 mL de soro fisiológico e administrado em 15 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Início de efeito: cerca de 5 minutos (intramuscular), embora os sintomas de envenenamento permaneçam por 1 a 3 horas.
- Pico de resposta: 1 a 3 horas (intramuscular).

Soro Antiloxoscélico (SALox)

Apresentação

- Solução injetável.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 15 doses mínimas necrosantes de veneno-referência de *Loxosceles intermedia*.

Indicação

- Tratamento de envenenamento por picada de aranhas do gênero *Loxosceles* (aranha-marrom).

Soro Antilonômico (SALon)

Apresentação

- Solução injetável 3,5 mg/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 0,35 mg de veneno de *Lonomia obliqua*.

Indicações

- Tratamento de envenenamento por lagarta do gênero *Lonomia* sp (Oruga, Taturana).

Precaução

- Os acidentes lonômicos podem alterar o tempo de coagulação.

ANTITOXINAS DE BACTÉRIAS E VÍRUS ⁴⁰⁰

Soro Antibotulínico AB

Apresentação

- Solução injetável.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 375 UI de toxina botulínica tipo A e 275 UI de toxina botulínica tipo B.

Indicação

- Tratamento de intoxicações por toxinas secretadas pelos bacilos botulínicos A e B (*Clostridium botulinum* A e B).

Esquemas de administração

Adultos e Crianças

Profilaxia do botulismo A e B, para pacientes que ingeriram alimentos suspeitos de contaminação por toxina botulínica dos tipos A e B

- 4 a 20 mL da solução original, diluídos a 1:10 em soro fisiológico, por via intravenosa, de acordo com, se possível, uma avaliação da quantidade de alimento ingerido.
- A necessidade de aplicação de uma segunda dose é avaliada pelo aparecimento de sinais ou sintomas da doença.

Tratamento do botulismo A e B

- 20 mL da solução original, diluídos a 1:10 em soro fisiológico, por via intravenosa. A solução de antitoxina deve ser aplicada lentamente e sempre sob estrita vigilância médica e de enfermagem. A necessidade de administração de doses adicionais, relativas às recomendadas, deverá ser avaliada conforme evolução do quadro clínico.
- Continuar o tratamento até o desaparecimento dos sintomas. Em casos mais graves (midríase, ptose palpebral, disfagia), transportar o paciente para um centro que disponha de pulmão de aço para prevenir a ocorrência de síncope respiratória.

Soro Antibotulínico E

Apresentação

- Solução injetável.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 425 UI de toxina botulínica tipo E.

Indicação

- Tratamento de intoxicação por toxinas secretadas pelo bacilo botulínico E (*Clostridium botulinum* E).

Esquemas de administração

Adultos e Crianças

Profilaxia do botulismo E, para pacientes que ingeriram alimentos suspeitos de contaminação por toxina botulínica dos tipos E

- 4 a 20 mL da solução original, diluídos a 1:10 em soro fisiológico, por via intravenosa, de acordo com, se possível, uma avaliação da quantidade de alimento ingerido.
- A necessidade de aplicação de uma segunda dose é avaliada pelo aparecimento de sinais ou sintomas da doença.

Tratamento do botulismo E

- 20 mL da solução original, diluídos a 1:10 em soro fisiológico, por via intravenosa. A solução de antitoxina deve ser aplicada lentamente e sempre sob estrita vigilância médica e de enfermagem. A necessidade de administração de doses adicionais, relativas às recomendadas, deverá ser avaliada conforme evolução do quadro clínico.
- Continuar o tratamento até o desaparecimento dos sintomas. Em casos mais graves (midríase, ptose palpebral, disfagia), transportar o paciente para um centro que disponha de pulmão de aço para prevenir a ocorrência de síncope respiratória.

Soro Antidiftérico (SAD)

Apresentação

- Solução injetável 1.000 UI/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 1.000 UI de toxina diftérica.

Indicação

- Tratamento de intoxicação por toxinas secretadas pelo bacilo diftérico (*Corynebacterium diphtheriae*).

Esquemas de administração

Adultos e Crianças

- Casos leves e moderados: 20-40 mL, por via intramuscular (injetar em vários músculos) ou intravenosa lenta.
- Casos graves: 40-80 mL, por via intramuscular (injetar em vários músculos) ou intravenosa lenta. A necessidade de administração de doses adicionais, relativas às recomendadas, deverá ser avaliada de acordo com a evolução do quadro clínico.
- A aplicação do soro antidiftérico, profilaticamente, em indivíduos não vacinados, pode ser feita a critério médico. Nesse caso, são sugeridas doses de 1-2 mL para crianças e 3-4 mL para adultos, por vias intramuscular ou intravenosa.

Soro Anti-rábico (SAR)

Apresentação

- Solução injetável 200 UI/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 200 UI de vírus da raiva.

Indicação

- Ferimentos graves (mordeduras na face, cabeça, mãos e pés; ferimentos múltiplos ou extensos; ferimentos profundos; lambadura de mucosas) provocados pela mordedura de animal suspeito.

Esquemas de administração

Adultos e Crianças

- 40 UI/kg, por via intramuscular (injetar em vários músculos), em dose única, não ultrapassando o total de 3.000 UI.
- Parte da dose recomendada, sempre que possível, deverá ser infiltrada ao redor dos ferimentos provocados pela mordedura. O restante deve ser administrado por via intramuscular (glúteo), em região corporal que não seja a mesma da administração da vacina contra raiva. Na impossibilidade de administrar o soro anti-rábico de imediato, a vacinação deverá ser iniciada e o soro ser aplicado o mais rapidamente possível, até o 7º dia do início da vacinação. Após este período, o emprego do soro anti-rábico não é mais indicado.

Precauções

- Lavar imediatamente o ferimento provocado pela mordedura com água corrente em abundância e sabão.
- Desinfetar o ferimento com anti-sépticos (ex.: iodo).
- Não suturar as lesões, salvo indicação de sutura reparadora.
- Não utilizar a mesma seringa para aplicação do soro e da vacina.
- Não aplicar soro e vacina na mesma região anatômica.

Soro Antitetânico (SAT)

Apresentação

- Solução injetável.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1.000 UI de toxina produzida pelo bacilo tetânico (*Clostridium tetani*).

Indicação

- Tratamento de envenenamento por toxinas secretadas pelo bacilo tetânico (*Clostridium tetani*).

Esquemas de administração

Adultos e Crianças

- Profilaxia do tétano: em indivíduos não vacinados contra o tétano (com o toxóide tetânico), com vacinação incompleta ou vacinados há mais de cinco anos, sem dose de reforço, aplicar 5.000 UI, por via intramuscular, e iniciar a vacinação ou revacinação segundo as doses recomendadas.
- Tratamento do tétano: administrar de 20.000 a 100.000 UI (20 a 100 mL da solução), podendo-se aplicar metade da dose por via intramuscular (distribuído em vários músculos) ou subcutânea e metade por via intravenosa. Em casos mais graves, aplicar no dia seguinte mais 50.000 UI (50 mL da solução) por via intramuscular (distribuído em vários músculos).
- Profilática ou curativamente, a necessidade de administração de doses adicionais, relativas às recomendadas, deverão ser avaliadas pelo tipo de ferimento suspeito (profundidade, extensão, tecidos necrosados) ou com a evolução do quadro clínico.

8 MEDICAMENTOS E ANTÍDOTOS USADOS EM INTOXICAÇÕES EXÓGENAS

Lenita Wannmacher

Intoxicações exógenas, sejam intencionais ou acidentais, precisam ser diferenciadamente manejadas, em função de qualidade e quantidade do fármaco e da gravidade do quadro clínico que se apresenta. Assim, podem ser tratadas ambulatorialmente ou exigem hospitalização. A maioria dos pacientes é tratada sintomaticamente e monitorizada, especialmente quanto a manutenção de respiração, temperatura corporal e pressão arterial. Arritmias e convulsões precisam ser controladas. Um dos objetivos no manejo do envenenamento é a retirada rápida do agente causador do organismo, seja por meio de lavagem gástrica, estímulo à êmese ou impedimento da absorção intestinal (carvão ativado), seja por aumento de excreção, usando-se diuréticos de ação rápida, modificação do pH urinário, diálise peritonial, hemoperfusão ou hemodíalise. Para alguns dos agentes causadores de envenenamento, há antagonistas específicos (antídotos)⁴⁰²

8.1 Não-específicos

Bicarbonato de sódio é alcalinizante urinário que impede a reabsorção tubular renal de substâncias que são ácidos orgânicos fracos por promover sua ionização. Para obtenção de diurese alcalina, rotineiramente utilizada em intoxicações por salicilatos e fenobarbital, associam-se 75 mEq/L de bicarbonato de sódio ao líquido infundido, monitorizando-se pH urinário com papel reagente de alta sensibilidade. Em todos os tipos de diurese devem ser administrados eletrólitos em abundância. Na diurese alcalina, é importante repor potássio, pois hipocalcemia (decorrente de alcalinização, aumento de diurese e intoxicação por salicilato) leva à excreção renal de hidrogênio, impedindo adequada alcalinização urinária. Diurese alcalina forçada só é útil na intoxicação por fenobarbital, barbital e mefobarbital.

Carvão vegetal ativado é fixador adsorvente, preparado por meio da pirólise de material orgânico, como polpa de madeira. Ele é “ativado” através da passagem de gás oxidante, em elevada temperatura, para produzir fina rede de poros. Fixa-se a grande quantidade de substâncias no trato gastrointestinal, formando complexos estáveis que impedem a absorção. Para que ocorra adsorção ideal, é necessária quantidade de carvão cinco a dez vezes maior que a do tóxico ingerido e administração tão precoce quanto possível após o envenenamento. O efeito dura por várias horas, sobretudo se ao carvão se aliam medicamentos anticolinérgicos. A mistura a sorbitol a 70% proporciona suspensão espessa e doce, mais palatável que carvão em água. Tem ainda a vantagem de se contrapor ao efeito constipante do carvão ativado. Carvão ativado também é útil, em doses repetidas, para diminuição de absorção e aceleração de eliminação de fármacos que sofrem circulação êntero-hepática (fenobarbital, teofilina etc.). Nesses casos, doses médias a intervalos curtos (quatro a seis horas) são mais efetivas do que doses grandes e únicas. Carvão mostrou-se equivalente ou superior à indução de vômitos para remoção de tóxicos. Por isso, administração de carvão ativado é considerada atitude de primeira linha nos envenenamentos, superando indução de vômitos e lavagem gástrica. Efeitos adversos são poucos e raros, como vômitos e constipação.



BICARBONATO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Renome 2006: itens 8.1 e 9

Apresentação

- Solução injetável 1 mEq/mL (8,4% ou 84 mg/mL de bicarbonato de sódio).

Indicações

- Antídoto inespecífico de intoxicações exógenas (antidepressivos, ácido acetilsalicílico).
- Manejo de acidose metabólica.
- Agente alcalinizante da urina.
- Tratamento de hipercalemia.

Contra-indicações^{1, 4, 5, 8}

- Alcalose respiratória ou metabólica.
- Hipocalcemia.
- Hipernatremia.
- Intoxicação por ácidos minerais fortes.

Precauções^{4, 5, 6, 8}

- Cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, edema, problemas renais, hipertensão, cirrose, corticoterapia concomitante, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hiperaldosteronismo.
- Não usar como rotina em parada cardíaca.
- Evitar extravasamento pelo risco de necrose.
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração^{1, 4, 8}

Adultos

- 1 mEq/kg/dose (solução não diluída), por via intravenosa, inicialmente. Manutenção: 0,5 mEq/kg/dose, a cada 10 minutos.
- 2-5 mEq/kg (solução diluída), por infusão subcutânea, durante 4-8 horas. Diluições em solução de Ringer lactato ou cloreto de sódio a 0,45%.

Crianças

- 0,5 mEq/kg (solução não diluída ou diluída 1:1 com água para injeção), por via intravenosa, lentamente (10 mEq/minuto).
- 0,5 mEq/kg (solução diluída em glicose 5% na concentração de 0,5 mEq/mL), em infusão intravenosa, por 2 horas, a velocidade máxima de 1 mEq/kg/minuto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Início de efeito: 15 minutos (intravenosa).
- Duração de efeito: 1-2 horas (intravenosa).
- Excreção: urinária.

Efeitos adversos^{1, 4, 5, 8}

- Agravamento de congestão circulatória, edema, tetania, hipocalcemia, hipocalcemia, hipernatremia e alcalose metabólica.

Interações medicamentosas^{5, 6, 8}

- Aumenta o efeito/toxicidade de: anfetamina, dexanfetamina, efedrina, pseudoefedrina, flecainida, mecamilamina, memantina, quinina, quinidina, cetozolazol, metenamina.
- Diminui o efeito de: salicilatos, tetraciclina, barbitúricos, clorpropamida, lítio.

Aspectos farmacêuticos^{5, 8}

- Armazenar ao abrigo de ar e calor, à temperatura ambiente até 30 °C. Não congelar.
- Usar somente soluções claras.

- A solução a 1 mEq/mL (8,4%) é hipertônica em relação ao soro e à secreção lacrimal. Soluções a 1,39% são isotônicas.
- Incompatibilidade com: sais ácidos, sais alcalinos, atropina, sais de cálcio, catecolaminas.

ATENÇÃO: durante o tratamento da acidose, o monitoramento freqüente da concentração de eletrólitos séricos e do *status* ácido-base é essencial. É importante a reposição de potássio (20 a 80 mEq por litro de solução intravenosa)

CARVÃO VEGETAL ATIVADO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 8.1

Apresentação

- Suspensão em sorbitol a 70%.

Indicação

- Antídoto inespecífico usado em intoxicações exógenas agudas (por: acetilcisteína, fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, glutetimida, ácido mefenâmico, indometacina, ácido valpróico, iodetos, anfetaminas, ipeca, antidepressivos tricíclicos, meprobamato, antimônio, cloreto de mercúrio, arsênico, morfina, atropina, cloreto de metiltionínio (azul de metileno), ópio, barbitúricos, organofosforados, cânfora, paracetamol, carbamazepina, paraquat, clordiazepóxido, paration, clorfeniramina, penicilina, cloroquina, prata, cocaína, primaquina, colchicina, probenecida, propoxifeno, propantelina, diazepam, mepacrina, digitálicos, quinidina, estricnina, quinina, etclorvinol, salicilato de metila, fenilbutazona, selênio, fenilpropanolamina, sulfonamidas, fenitoína, teofilina, fenol, tetraciclina).

Contra-indicações^{1, 4, 5}

- Intoxicação por hidrocarbonetos.
- Intoxicação por substâncias corrosivas.
- Óleo paralítico.
- Perfuração gastrointestinal.
- Obstrução intestinal.
- Cirurgia recente.
- Risco de hemorragia gastrointestinal.

Precauções^{1, 4, 5, 6, 8}

- Carvão ativado não é efetivo para intoxicações por: álcool, DDT, cianuretos, ferro, lítio, potássio, ácido bórico, antimaláricos, carbamatos, bases e ácidos fortes.
- Devido ao risco de aspiração, deve ser usado com cautela em pacientes com diminuição do nível de consciência; para diminuir os riscos, recomenda-se intubação nasogástrica.
- A utilização durante gravidez e amamentação deve ser cautelosa pela falta de evidência de segurança nestes casos.
- Para eliminação de substâncias que diminuem o esvaziamento gástrico, necessita-se de doses repetidas. São elas: carbamazepina, dapsona, quinina, fenobarbital, amitriptilina, dextropropoxifeno, digoxina, disopiramida, nadolol, fenilbutazona, fenitoína, piroxicam, sotalol e teofilina.

Esquemas de administração^{1, 5, 6}

Adultos

- 1 a 2 g/kg (dose total: 50-100 g), por sonda nasogástrica, em tomada única, o mais breve possível após a intoxicação. Se necessário, a dose pode ser repetida a cada 4 a 6 horas.

Crianças

- 25 g, por sonda nasogástrica, em tomada única, podendo chegar até 50 g nos casos mais graves.

Lactentes

- 0,5 a 1 g/kg, por sonda nasogástrica, em tomada única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- O carvão vegetal ativado não é absorvido pelo trato gastrointestinal.
- Presença de alimentos prejudica a capacidade de ligação do carvão ativado.
- O tempo médio de trânsito intestinal do carvão é de 25 horas, contra 1,1 hora para carvão em sorbitol.

Efeitos adversos^{1, 4-6}

- Mais freqüentes: fezes enegrecidas, vômitos, constipação.
- Menos freqüentes: aspiração de partículas de carvão causa lesão pulmonar mínima.

Interações medicamentosas^{5, 6}

- Devido ao potencial de redução da absorção gastrointestinal durante o tratamento com carvão vegetal ativado, recomenda-se que os medicamentos de uso contínuo sejam administrados por via parenteral.
- A associação com laxantes pode ocasionar hipocalcemia, hipernatremia, hipermagnesemia e acidose metabólica.

Orientações aos pacientes^{5, 8}

- Alertar para a freqüência do aparecimento de fezes enegrecidas.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Comprimidos de carvão não contêm carvão “ativado”, não devendo ser utilizados em casos de intoxicações.
- Carvão ativado na forma de suspensão possui grande superfície de adsorção disponível, adequada para adsorção de tóxicos.
- Suspensões com sorbitol ou edulcorantes são preferidas por mascarar o gosto desagradável.
- A mistura com sorbitol a 70% proporciona suspensão espessa e doce, mais palatável que carvão em água, e tem efeito laxativo que corrige o efeito constipante do carvão. Carvão pode ser misturado a xarope de cereja ou chocolate, sacarina, frutose e sacarose, sem perda de eficácia.
- Suspensões mantidas em frascos lacrados à temperatura ambiente, 15 a 30 °C, podem ser armazenadas por até 1 ano.

ATENÇÃO: carvão ativado é a medida preferencial para prevenir absorção de tóxicos.

8.2 Específicos

Atropina constitui-se em antídoto aos efeitos muscarínicos dos organofosforados, usados como agrotóxicos, os quais inibem as colinesterases e prolongam os efeitos de acetilcolina. Também é usado em intoxicação por carbamatos (inseticidas) e em sobredoses de parassimpaticomiméticos indiretos ou anticolinesterásicos (fisostigmina, neostigmina etc.), quando medidas suportivas não reverteram o quadro.

Metiltionínio (azul de metileno) reduz os níveis de meta-hemoglobina, sendo usado no tratamento de meta-hemoglobinemia induzida por agentes como prilocaína, óxido nítrico, primaquina e nitroprusseto de sódio. Há indicação de uso quando aparece cianose, e os níveis de meta-hemoglobina superam 30% em paciente assintomático. Em altas doses, azul de metileno também causa meta-hemoglobinemia, sendo necessário monitorizar níveis de meta-hemoglobina durante o tratamento.

Desferroxamina em administração intramuscular permite fazer diagnóstico de intoxicação crônica por ferro: na presença de níveis de ferro circulante acima da capacidade ferropéxica, a urina do paciente adquirirá tonalidade rosada, pela excreção de complexo ferro-desferroxamina. Quelação com desferroxamina é o único método atualmente disponível para aceleração efetiva da depuração do ferro absorvido e diminuição de mortalidade. Desferroxamina está indicada nos casos de intoxicação moderada ou grave, devendo ser evitada nos caso leves, pois seus efeitos indesejáveis podem ser intensos. Embora ferro livre não seja dialisável, complexo ferro-desferroxamina o é; isso é importante porque pode ocorrer insuficiência renal na evolução da intoxicação. Antes da administração de desferroxamina, o estômago precisa ser esvaziado por lavagem gástrica se a ingestão ocorreu na hora precedente ou se comprimidos intactos de ferro foram identificados radiologicamente no estômago¹.

Flumazenil é antagonista específico de benzodiazepínicos, revertendo rapidamente o coma. No entanto, como a intoxicação raramente é fatal, seu papel no manejo rotineiro ainda não foi determinado. Além disso, tem problemas potenciais: pode induzir convulsões em pacientes com intoxicação por antidepressivos cíclicos; pode causar síndrome de abstinência aguda, incluindo convulsões e instabilidade autonômica, em pacientes usuários crônicos de diazepínicos; sua meia-vida é menor que a dos benzodiazepínicos, podendo ocorrer retorno da sedação após 1-2 horas.

Folinato de cálcio corrige ou previne a leucopenia induzida por metotrexato e pirimetamina. (ver itens 3.3, página 137 e 6.3 na página 400)

Naloxona reverte quase todos os efeitos dos opióides, incluindo depressão respiratória e de consciência, miose, analgesia, euforia e disforia, alucinações, delírios e convulsões. Há indicação de uso de naloxona em presença de coma e bradipnéia. Por sua curta ação, são necessárias doses repetidas. Pode reverter parcialmente sintomas quando forem empregados propoxifeno e buprenorfina ou quando ocorrer lesão do sistema nervoso central por hipoxia ou isquemia. Naloxona também melhora depressão do SNC em pacientes intoxicados por clonidina, etanol e diazepam. Diurese forçada, diálise e hemoperfusão não são úteis na intoxicação por opióides. Naloxona não deve ser administrada a dependentes físicos de opióides, pois desencadeia síndrome de abstinência.

Nitrito de sódio é usado em intoxicação por cianeto. A administração deve ser precoce, assim que a intoxicação for suspeitada. A oxigenoterapia deve ser feita conjuntamente.

Penicilamina é quelante nas intoxicações por chumbo, a ser usado quando a concentração sanguínea excede 50 a 60 µg/dl. A vantagem de penicilamina sobre dimercaprol e EDTA é que pode ser administrada por via oral. Na intoxicação por mercúrio, penicilamina pode ser usada sozinha ou em seqüência a dimercaprol. Na intoxicação por arsênio, penicilamina pode ser administrada por um ou dois cursos, cuja duração é determinada pelas condições clínicas do paciente. Ainda pode ser usada em doença de Wilson, cistinúria e artrite reumatóide⁴⁰³.

Pralidoxima é uma oxima regeneradora da acetilcolinesterase, a qual se contrapõe aos efeitos nicotínicos da intoxicação por organofosforados. Deve ser dada após atropina que corrige os efeitos muscarínicos. Seu uso deve ser precoce (até 24 horas do envenenamento), pois ligações mais duradouras (“enzima envelhecida”) não são revertidas. Faltam ainda ensaios clínicos randomizados que avaliem risco *versus* benefício de oximas no envenenamento agudo com organofosforados⁴⁰⁴.

Tiosulfato de sódio é usado em intoxicação por cianeto que impede a utilização de oxigênio pelas células. A infusão de nitroprusseto de sódio pode levar a toxicidade por cianeto em pacientes com insuficiência hepática ou renal. A administração deve ser precoce, assim que a intoxicação for suspeitada. A oxigenoterapia deve ser feita conjuntamente.

CLORETO DE METILTIONÍO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 8.2

Sinonímia

- Azul de metileno.

Apresentação

- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicação

- Tratamento de intoxicações exógenas manifestas por metemoglobinemia.

Contra-indicações^{5, 8}

- Metemoglobinemia induzida por clorato ou por nitrito (no tratamento de envenenamento por cianureto).
- Hipersensibilidade a azul de metileno.
- Anemia hemolítica.

Precauções^{5, 8}

- Evitar injeção subcutânea pelo risco de abscesso necrótico.
- Altas doses acentuam a metemoglobinemia, o que exige monitoração do paciente.
- Os fluidos orgânicos podem ficar tingidos de azul.
- Sua administração em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e metemoglobinemia não melhora sintomas e pode resultar em hemólise.
- Recomenda-se monitorar gasometria, hemólise e nível de metemoglobina.
- Insuficiência renal grave.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração⁸

Adultos e crianças

- 0,1 a 0,2 mL/kg, por via intravenosa, durante 5 minutos. Pode ser repetido em 1 hora, se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 8}

- Excreção: urina (75%).

Efeitos adversos^{5, 8}

- Cefaléia, tontura, confusão mental.
- Sudorese.
- Hipertensão, hipotensão.
- Arritmias.
- Náuseas, vômitos.
- Hemólise com altas doses.
- Coloração azulada dos fluidos corporais.
- Hipertermia maligna.

Interações⁸

- Falso resultado em oximetria.

Orientações aos pacientes⁸

- Alertar que pode haver tingimento de pele, mucosas e roupas.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Ampolas devem ser mantidas à temperatura ambiente (15-30 °C), em frascos bem tampados, de preferência de cor âmbar, ao abrigo da luz.

CLORETO DE NALOXONA

(ver página 109)

CLORIDRATO DE PENICILAMINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 8.2

Apresentação

- Comprimido 250 mg.

Indicação

- Usado como antídoto para intoxicação por metais pesados.

Contra-indicações^{2, 5, 6}

- Hipersensibilidade a penicilamina.
- Anemia aplástica e/ou agranulocitose.
- Insuficiência renal moderada a intensa.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Gravidez.
- Amamentação.

Precauções^{2, 4, 5, 6}

- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Possibilidade de reação cruzada nos pacientes com alergia conhecida a penicilinas.
- Suplementos contendo sais minerais.
- Uso concomitante com medicamentos nefrotóxicos, antimaláricos e citotóxicos.
- Em pacientes idosos existe risco de potencializar efeitos adversos hematológicos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração^{2, 4, 5}

Adultos

- Recomenda-se a dose de 1-2 g por dia, dividido em 3 tomadas, 2 horas antes das refeições ou 3 horas depois.
- O tratamento deve ser continuado por 1 a 2 meses.

Idosos

- Inicialmente, 125 mg por dia. Se a dose for bem tolerada, aumentar 125 mg por dia, no máximo até 750 mg por dia, dividido em 3 tomadas.

Crianças

- 20 mg/kg/dia, dividido em 3 tomadas.
- A dose usual é de 30 a 40 mg/kg/dia, dividido em 3 tomadas, 2 horas antes das refeições ou 3 horas depois, por 1 a 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Pico de concentração plasmática: 1 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 7,5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos^{2, 4-6}

- Náuseas, perda do paladar e anorexia, febre, reações cutâneas de hipersensibilidade, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, proteinúria, hematúria, síndrome nefrótica, síndrome “lupus-like”, miastenia grave, síndrome “artrite reumatóide-like”, poliomiosite, dermatomiosite, úlceras na mucosa oral e estomatite, alopecia, alteração da função hepática, hepatite, neurite óptica, bronquiolite, pneumonia, pênfigo, ginecomastia.

Interações medicamentosas^{5, 6}

- Diminuição de efeito de penicilamina: antiácidos, ferro e outros metais, probenicida e alimentos.
- Penicilamina diminui a efetividade de digoxina e zinco.
- A associação com diazepam venoso pode causar flebite.
- Há depressão medular com auranofina, aurotioglicose, aurotiomalato de sódio.

Orientações aos pacientes ⁴⁻⁶

- Orientar para a administração com o estômago vazio, 2 horas antes da alimentação, ou 3 horas depois.
- Orientar para respeitar intervalo de pelo menos 1 hora para a ingestão de outros medicamentos ou leite.

Aspectos farmacêuticos

- Manter ao abrigo do ar.

FLUMAZENIL

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável com 0,5 mg/mL.

Indicação ^{2, 3, 4, 5, 7, 8}

- Superdose de benzodiazepínicos.

Contra-indicações ²⁻⁸

- Hipersensibilidade a flumazenil ou componentes da fórmula.

Precauções ²⁻⁸

- A reversão de efeito de benzodiazepinas pode resultar em convulsões.
- Não se usa flumazenil em dependentes de benzodiazepinas.
- Cautela em pacientes dependentes de álcool e/ou psicotrópicos, portadores de distúrbios do pânico, com danos cerebrais, cardiopatas, insuficientes hepáticos (ver apêndice C), idosos e crianças.
- A depressão respiratória induzida por benzodiazepínicos também deve ser tratada com suporte ventilatório.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{2, 3, 5, 7, 8}

Adultos

- Iniciar com 0,2 mg, por via intravenosa (lentamente, em veia de grande calibre), durante 15 a 30 segundos.
- Caso a resposta não seja obtida dentro dos próximos 30 segundos, re-administrar 0,3 mg por 30 segundos.
- Doses adicionais de 0,5 mg podem ser administradas após intervalo de 60 segundos, até dose máxima cumulativa de 1 mg.

Crianças

- 0,01 mg/kg, por via intravenosa (lentamente, em veia de grande calibre) durante 15 a 30 segundos.
- Caso a resposta não seja obtida dentro dos próximos 60 segundos, repetir a dose a intervalos de 1 minuto.
- Dose máxima por administração: 0,2 mg. Dose máxima cumulativa: 1 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁸

- Início de resposta: 1 a 3 minutos.
- Pico de efeito: 6-10 minutos.
- Duração de efeito: 30 a 60 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 40 a 80 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e extra-renal.

Efeitos adversos ²⁻⁶

- Arritmias cardíacas, convulsões generalizadas (especialmente em pacientes epiléticos, usuários crônicos de benzodiazepínicos e com sinais de intoxicação por antidepressivos cíclicos).

9	SOLUÇÕES HIDRELETROLÍTICAS E CORRETORAS DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO	473
	água para injeção	473
	gliconato de cálcio	474
	fosfato de potássio monobásico + fosfato de potássio dibásico	475
	cloreto de potássio	476
	cloreto de sódio	477
	bicarbonato de sódio	479
	sais para reidratação oral	479
	solução de Ringer + lactato	480
	sulfato de magnésio	481

- Após rápida reversão: ansiedade, agitação e medo.
- Como a duração de ação é curta, pode retornar a depressão respiratória induzida pelo benzodiazepínico.

Interações medicamentosas⁴⁻⁶

- Flumazenil reverte o efeito de hipno-sedativos não-benzodiazepínicos (zolpidem, zopilcona, zaleplona).

Orientações aos pacientes⁴⁻⁸

- Orientar para não operar máquinas ou dirigir veículos durante as primeiras 24 horas porque o efeito benzodiazepínico pode reaparecer.

Aspectos farmacêuticos⁶⁻⁸

- Compatível com solução de glicose 5%, solução de Ringer lactato e cloreto de sódio a 0,9%, permanecendo estável por 24 horas.
- Deve ser armazenado à temperatura entre 15 e 30 °C, ao abrigo do ar e da luz.

ATENÇÃO: como a meia-vida do flumazenil é menor que a dos benzodiazepínicos, pode ocorrer retorno da sedação após 1-2 horas, com possibilidade de depressão respiratória. Doses adicionais poderão ser necessárias. O flumazenil não deve ser utilizado até que o bloqueio neuromuscular associado à anestesia geral seja revertido.

FOLINATO DE CÁLCIO

(ver página 139)

MESILATO DE DESFERROXAMINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 8.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg.

Indicação^{5, 8}

- Manejo de intoxicação aguda por ferro.

Contra-indicações^{5, 8}

- Anemia.
- Anúria.
- Insuficiência renal grave e anúria.

Precauções^{5, 8}

- O fármaco deve ser empregado quando há sinais clínicos de intoxicação por ferro ou a dosagem de seus níveis séricos mostra valores acima de 450-500 microgramas/dL.
- Doses tóxicas estão acima de 20 mg/kg em ferro elementar. Dose maior ou igual a 200 mg/kg é provavelmente fatal, exigindo tratamento imediato.
- Níveis séricos de ferro, dosados 2 a 4 horas após a ingestão, correlacionam-se bem com intensidade da intoxicação. Dosagem feita em 6 ou mais horas após ingestão não é confiável.
- Para ser efetivo, o tratamento deve iniciar em 12-16 horas e prosseguir até que a cor da urina normalize ou os níveis séricos de ferro voltem ao normal. No tratamento, esvaziamento gástrico é fundamental, devendo ser realizado mesmo após várias horas da ingestão.
- Administração intramuscular de desferroxamina permite fazer diagnóstico: na presença de níveis de ferro circulante acima da capacidade ferropéica, a urina do paciente adquirirá tonalidade rosada.

- Remoção cirúrgica é recomendada em ingestão maciça de ferro com formação de bezoar.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 8}

Observações

Diagnóstico da intoxicação por ferro

- 20 mg/kg, por via intramuscular, até o máximo de 1 g. Se houver ferro livre circulante, a urina ficará com cor de vinho rosado.

Adultos

Tratamento da intoxicação por ferro

- 50-90 mg/kg, por vias intramuscular ou intravenosa, a cada 8 horas, até o máximo de 1 g/dose. Infusão intravenosa contínua nas intoxicações graves, à velocidade de 15 mg/kg/hora. Dose máxima: 6 g/dia.

Crianças

Tratamento da intoxicação por ferro

- 50 mg/kg/dia, por via subcutânea, a cada 6-8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁸

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida de eliminação: 6 horas.

Efeitos adversos ⁸

- Ruborização, eritema generalizado, urticária, hipotensão (injeção em *bolus*) e choque anafilático.
- Ocorreu cegueira em pacientes que receberam altas doses por tempo prolongado.
- Disúria, insuficiência renal.
- Câibras, taquicardia.

Interações ⁸

- Uso concomitante com vitamina C associa-se a parada cardíaca.
- Uso concomitante com proclorperazina pode causar inconsciência.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- É estável à temperatura ambiente (15-30 °C) e protegido de luz por 1 semana.
- Para uso intravenoso, a solução reconstituída deve ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, glicose a 5% ou solução de Ringer lactato.
- Na concentração de 250 mg/mL, solução em água para injeção apresentou-se estável à temperatura de 30 °C por 14 dias em seringas de polipropileno.

MESILATO DE PRALIDOXIMA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável 50 mg/mL.

Indicação ^{4, 6, 8}

- Intoxicação por organofosforados.

Contra-indicações ^{5, 6, 8}

- Hipersensibilidade à pralidoxima.
- Envenenamento por carbamatos.

Precauções ^{4, 6, 8}

- Deve ser utilizada com precaução em pacientes com disfunção renal (ver apêndice D).
- Pode precipitar crise miastênica.

- É mais efetiva se recebida até 24 horas após o envenenamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{6, 8}

Observação

- A atropina deve ser administrada antes da pralidoxima.
- Dose de atropina para adultos: 2 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, repetida por duas vezes a cada 10 minutos, se necessário. Não administrar mais de 3 doses.
- Dose de atropina para crianças: 0,03-0,05 mg/kg, a cada 10-20 minutos até que se obtenha o efeito atropínico; então, a cada 1-4 horas por 24 horas.

Adultos

- 1 a 2 g, por via intravenosa, injetados em 2 minutos, ou diluídos em 150 mL de soro fisiológico, infundidos em 10 minutos.
- Repetir a cada 8-12 horas, se necessário. Em intoxicações graves, usam-se 200 a 500 mg/hora, em infusão intravenosa contínua. Pode ainda, ser administrada por vias intramuscular ou subcutânea.

Crianças

- 25-50 mg, por via intravenosa, injetados em 2 minutos.
- Repetir a cada 8-12 horas, se necessário, ou em 1 hora se persistirem fraqueza e fasciculações. Também é cabível a via intramuscular.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 6}

- Início de efeito: 1 hora.
- Duração de efeito: curta.
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{6, 8}

- Infusão intravenosa rápida pode produzir taquicardia, rigidez muscular, bloqueio neuromuscular transitório.
- Por via intramuscular, pode haver hiperemia conjuntival, hemorragia subconjuntival.
- Bloqueio neuromuscular transitório pode ocorrer quando se utilizam altas doses.

Interações medicamentosas ⁴

- Aumento de efeito de pralidoxima: barbitúricos, tiamina.
- Uso concomitante de pralidoxima acelera a reversão do bloqueio neuromuscular de mivacúrio e suxametônio.
- Uso concomitante de pralidoxima requer menores doses de atropina.
- Pode interferir nos seguintes testes laboratoriais: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Manter à temperatura de 15-30 °C.

ATENÇÃO: no tratamento da intoxicação por organofosforado, a pralidoxima deve ser administrada o mais rápido possível. Após 24 horas é menos efetiva, uma vez que a inativação da colinesterase normalmente se torna irreversível. Entretanto, pacientes com intoxicação grave podem ainda responder após 36 horas de passada a exposição, dependendo do organofosforado envolvido.

NITRITO DE SÓDIO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável a 3% (30 mg/mL).

Indicação

- Antídoto usado em intoxicações por cianeto (associado a tiosulfato de sódio).

Contra-indicações ^{4, 8}

- Metemoglobinemia adquirida ou congênita.
- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções ^{1, 4, 6, 8}

- Monitorização dos níveis de metemoglobina que não devem exceder 30 a 40%.
- Nas doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares graves.
- Se uma criança receber dose de adulto de nitrito de sódio poderá ocorrer metemoglobinemia fatal.
- Ter adrenalina à mão para reverter hipotensão por nitritos.

Esquemas de administração ^{1, 4, 6, 8}**Adultos**

- 300 mg (10 mL da solução a 3%), por via intravenosa, infundidos em 20 minutos; seguidos de 12,5 g (50 mL da solução a 25%) de tiosulfato de sódio, infundidos em 20 minutos.
- No caso de recorrência dos sintomas, pode-se fazer uma dose adicional de metade da dose inicial, após 30 minutos.

Crianças

- 4–10 mg/kg (6–8 mL/m²), infundidos intravenosamente em 20 minutos (máximo: 300 mg ou 10 mL), seguidos de 400 mg/kg de tiosulfato de sódio, de solução a 25 ou 50%.
- Dose máxima de 12,5 g (50 mL de uma solução a 25%).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Pico de efeito: 30 a 70 minutos.

Efeitos adversos ^{1, 4, 6, 8}

- Náusea, vômito, dor abdominal.
- Vasodilatação, hipotensão, taquicardia, colapso cardiovascular.
- Taquipnéia, dispnéia.
- Tontura, cefaléia, síncope, coma, convulsões e morte (altas doses).
- Outros efeitos: rubor facial, cianose, metemoglobinemia.

Interações medicamentosas ⁸

- Epinefrina reverte a hipotensão induzida por nitritos.
- Usado com tiosulfato de sódio no tratamento da intoxicação por cianeto.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Pode ser armazenado à temperatura ambiente (15–30 °C).

SULFATO DE ATROPINA

(ver página 65)

TIOSULFATO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável 250 mg/mL.

Indicação^{1, 4, 5, 6}

- Tratamento de envenenamento por cianeto e arsênico.

Contra-indicação^{5, 6}

- Hipersensibilidade a tiosulfato de sódio.

Precauções^{4, 5}

- Usar sozinho ou com nitrito de sódio ou nitrito de amila.
- Cautela em pacientes com comprometimento renal ou cardiovascular, cirrose hepática, toxemia gestacional e hipertensão arterial sistêmica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 4, 5}

Observação

- Só deve ser usada após administração de nitrito de sódio.
- Dose de nitrito de sódio para adultos: 300 mg (10 mL da solução a 3%), por via intravenosa, infundidos em 20 minutos.
- Dose de nitrito de sódio para crianças: 4–10 mg/kg (6–8 mL/m²), infundidos intravenosamente em 20 minutos (máximo: 300 mg ou 10 mL).

Adultos

- 12,5 g por injeção intravenosa lenta (mais de 10 minutos), após 300 mg de nitrito de sódio. Uma segunda administração, após 30 minutos, com a metade, se necessário.

Crianças

- 400 mg/kg de tiosulfato de sódio, de solução a 25 ou 50%, depois de receber nitrito de sódio, à velocidade de 2,5–5 mL/minuto até o máximo de 50 mL.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Meia-vida de eliminação: 0,65 hora.
- Metabolismo: hepática.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos⁵

- Hipotensão, confusão, psicose, dermatite de contato, irritação local, fraqueza e zumbidos.

Interações medicamentosas^{5, 6}

- Uso contra-indicado com hidroxocobalamina.
- Pode reduzir a atividade de alguns conservantes, incluindo bronopol, sais de fenilmercúrio e tiomersal.

Aspectos farmacêuticos^{5, 8}

- Armazenar à temperatura ambiente (25 °C), protegido de luz e umidade.
- Não se recomenda esterilização por autoclave das soluções de tiosulfato de sódio, principalmente em concentrações mais altas, face ao perigo de turvação ou precipitação.
- O uso de fosfato ou bicarbonato de sódio como estabilizantes tem utilidade temporária.
- A solução pode apresentar problemas de estabilidade depois de 6 a 12 semanas.

9 SOLUÇÕES HIDRELETROLÍTICAS E CORRETORAS DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Lenita Wannmacher

A nutrição parenteral total pode ser necessária para fornecer hidratação, nutrientes específicos ou todo o requerimento nutricional em pacientes em que o tubo digestivo não está funcionando ou seu uso possa ser prejudicial. É frequentemente utilizada em pacientes críticos e em perioperatório de pacientes desnutridos, embora não haja evidência de diminuição de mortalidade nestas situações, sendo preferível, sempre que possível, a dieta enteral à parenteral.^{405,406} As soluções que integram os esquemas de reposição parenteral atentam para os critérios de essencialidade de suporte hidreletrolítico para pacientes que necessitam dessa terapia a curto ou médio prazos, objetivando evitar desequilíbrio hidreletrolítico e ácido-básico. Minerais são necessários também em situações menos críticas, sendo então administrados por via oral.

Cloreto de potássio parenteral visa efeito corretivo da hipopotassemia ou suplementação do íon em nutrição parenteral. Na atualidade, a reposição oral está em desuso em decorrência das baixas doses diuréticas utilizadas e do menor uso concomitante de diuréticos e digitálicos.

Gliconato de cálcio é usado parenteralmente para manejo de tetania hipocalcêmica e em ressuscitação cardíaca. Também está indicado no envenenamento por sulfato de magnésio⁴⁰⁷.

Sais para reidratação oral é solução eficaz e segura para evitar e tratar desidratação proveniente de diarreia aguda de todos os tipos. Adicionalmente reduz a frequência dos episódios de diarreia. O advento dessa solução reduziu a morbidade e a mortalidade associadas à diarreia⁴⁰⁸. Em 2003, o Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais resolveu modificar a composição da solução padrão, reduzindo as concentrações de glicose e sódio para evitar potenciais efeito de hipertonicidade na absorção de fluidos. A nova solução reduziu a necessidade de terapia intravenosa suplementar em 33% (NNT de 20), o número de evacuações em 20% e a incidência de vômito em 30%⁴⁰⁹. A nova solução também se mostrou eficaz no tratamento de adultos com cólera, que, no entanto, devem ser monitorados em relação à hiponatremia. Nesses pacientes, requer-se concentração mais elevada de sódio. Cerca de 10% dos episódios de diarreia em países menos desenvolvidos são persistentes com duração de mais de 2 semanas, requerendo tratamento especializado, além da reidratação oral⁴⁰⁸.

Sulfato de magnésio em solução injetável a 10% é usado na reposição parenteral de minerais. Em concentração de 50%, é usado como anticonvulsivante em eclâmpsia (ver item 12.1, página 539). Em forma de pó, é usado como laxativo (ver item 15.6, página 683).

ÁGUA PARA INJEÇÃO

Leticia Figueira Freitas e Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 9

Apresentações

- Ampolas de 5 mL e 10 mL.

- Frascos de 100 mL e 500 mL.

Indicação^{1, 6, 8}

- Preparação de medicamentos para administração, como veículo, ressuspensão, dissolução ou diluição de substâncias.

Aspectos farmacêuticos^{1, 6, 8}

- A água deve ser estéril e livre de pirogenios.
- Deve ser preparada a partir do processo de destilação ou osmose reversa de água pré-purificada.
- Quando usada para preparação de soluções parenterais, deve ser esterilizada antes, ou a solução final deve ser esterilizada após o preparo.
- Armazenar à temperatura ambiente, mantendo o sistema estéril hermeticamente fechado para impedir contaminação.

GLICONATO DE CÁLCIO

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 9

Apresentação

- Solução injetável 10% (0,45 mEq/mL).

Indicações¹⁻⁶

- Tratamento e prevenção de hipocalcemia.
- Tetania hipocalcêmica.
- Correção de distúrbios cardíacos de hipercalemia.
- Ressuscitação cardíaca.
- Suplementação de cálcio.

Contra-indicações¹⁻⁶

- Condições associadas a hipercalemia e hipercalemiúria.
- Calculose renal.
- Hipofosfatemia.
- Risco de intoxicação digitalica.

Precauções¹

- Evitar administração intravenosa rápida e extravasamento.
- Cautela em idosos e pacientes com insuficiência renal, histórico de nefrolitíase, uso de digitálicos, hiperfosfatemia grave, sarcoidose, insuficiência respiratória, acidose e hipercoabilidade sangüínea.
- Pode produzir parada cardíaca, se administrado em velocidade superior à indicada.
- Monitorar o cálcio sérico em idosos e pacientes com insuficiência renal (ver apêndice D) ou em uso de altas doses de vitamina D.
- Manter o paciente em repouso após a administração intravenosa a fim de evitar tontura.
- Não utilizar por vias intramuscular, intracárdica ou subcutânea.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração¹⁻⁶

Adultos

Tratamento de hipocalcemia grave e tetania hipocalcêmica

- 10 mL da solução injetável de gliconato de cálcio a 10% (1 g de gliconato de cálcio), por injeção intravenosa lenta (1 mL/minuto), repetindo, caso necessário, por administração intravenosa lenta ou infusão intravenosa contínua, até 40 mL/dia (4 g de gliconato de cálcio).

Crianças

Tratamento de hipocalcemia grave e tetania hipocalcêmica

- 0,5 mL/kg da solução injetável de gliconato de cálcio a 10%, por injeção intravenosa lenta (1 mL/minuto), repetindo, caso necessário, por administração intravenosa lenta ou infusão intravenosa contínua, até 20 mL/dia (2 g de gliconato de cálcio).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Solubilidade aumenta em meio ácido.
- Atravessa a placenta e distribui-se no leite materno.
- Excreção: renal (20%) e fecal (cálcio não-absorvido).

Efeitos adversos ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

- Relacionados a hipercalcemia: anorexia, náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal, fraqueza muscular, poliúria, nefrocalcinose, cálculos renais, arritmia cardíaca, bradicardia e coma.
- Reação no local da administração: dor, irritação cutânea, formação de abscesso e necrose (especialmente quando ocorre extravasamento).
- Vasodilatação periférica, hipotensão.
- A partir de 2 a 2,5 g de cálcio por dia aumentam as possibilidades de eventos adversos.

Interações medicamentosas ^{4, 5, 6}

- Aumento de efeito/toxicidade: digoxina.

Aspectos farmacêuticos ^{1-6, 8}

- Armazenar a temperatura entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.
- A solução é estável por 24 horas à temperatura ambiente.
- Administrar somente soluções límpidas. Havendo cristais, re-solubilizar por aquecimento (30-40 °C).
- A solução pode ser diluída com glicose 5% ou cloreto de sódio.
- 10 mL da solução injetável a 10% ou 1 g de gliconato de cálcio correspondem a 2,25 mmol de cálcio.

ATENÇÃO:

Gliconato de cálcio eleva a temperatura corporal momentaneamente após a administração.

Em caso de hipercalcemia, suspender a administração intravenosa de gliconato de cálcio, reidratar com solução de cloreto de sódio 0,9%, aumentar a diurese com furosemida, monitorar concentrações de potássio e magnésio e utilizar simpaticomiméticos alfa para minimizar problemas cardíacos.

FOSFATO DE POTÁSSIO MONOBÁSICO + FOSFATO DE POTÁSSIO DIBÁSICO

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 9

Apresentação

- Solução injetável (0,03 g + 0,1567 g)/mL (2 mEq de fosfato/mL).

Indicação

- Hipofosfatemia grave.

Contra-indicações ^{4, 6}

- Hiperfosfatemia.
- Hipercalcemia.
- Insuficiência renal grave.
- Urolitíase.

Precauções^{4, 6}

- Usar com cautela em pacientes com doença renal crônica, hipoparatiroidismo, rabdomiólise, osteomalácia, raquitismo, pancreatite aguda, problemas da condução cardíaca, desidratação aguda, intolerância a potássio, sódio ou fosfato.
- É necessário monitorar níveis plasmáticos de eletrólitos e funções renal e cardíaca durante a infusão intravenosa.
- Categoria de risco na gravidez: C

Esquemas de administração^{4, 6}

Adultos

Correção de hipofosfatemia grave

- Infusão intravenosa lenta de equivalente a 10 mmol (310 mg) de fósforo por dia, repetida a cada 6-12 horas, enquanto persistirem sintomas de hipofosfatemia.

Crianças

Correção de hipofosfatemia grave

- Infusão intravenosa lenta de equivalente a 1,5 a 2,0 mmol (46,2 a 62 mg) de fósforo por dia, repetida a cada 4-6 horas, enquanto persistirem sintomas de hipofosfatemia.

Obs.: A injeção deve ser diluída em solução injetável apropriada antes da administração.

- A infusão intravenosa deve durar no mínimo 4 horas.

Efeitos adversos^{4, 6}

- Bradicardia.
- Hipercalcemia, hiperfosfatemia.
- Fraqueza.
- Dispnéia.
- Retenção de líquido.

Interações medicamentosas

- Aumenta a toxicidade de digitálicos.

Aspectos farmacêuticos^{4, 6, 8}

- Conservar em temperatura entre 15 e 30 °C.
- As soluções devem ser límpidas e livres de partículas.
- A adição de fosfato em soluções contendo cálcio ou magnésio pode levar à formação de precipitado.
- Soluções de Ringer e Ringer lactato são incompatíveis, ocorrendo precipitação.

ATENÇÃO: cada grama de fosfato de potássio monobásico corresponde a cerca de 7,3 mmol de potássio e de fosfato. Cada grama de fosfato de potássio dibásico corresponde a cerca de 11,5 mmol de potássio e 5,7 mmol de fosfato.

CLORETO DE POTÁSSIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 9

Apresentação

- Solução injetável 19,1% (2,56 mEq/mL).

Indicação^{4, 5}

- Tratamento e prevenção de hipocalemia, com ou sem alcalose metabólica.

Contra-indicações^{4, 5}

- Hipercalcemia.

- Comprometimento renal grave.
- Desidratação aguda.
- Trauma tecidual grave.
- Doença de Addison não-tratada.

Precauções^{4, 5}

- Cautela em pacientes com doença cardíaca, insuficiência renal, diarreia grave ou prolongada, compressão esofágica, obstrução intestinal, úlcera péptica, acidose metabólica aguda, diabetes melito descontrolada.
- A concentração da solução para infusão intravenosa não deve exceder a 3,2 g (43 mmol/L).
- Monitorar eletrocardiograficamente.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração¹

Adultos

- Infusão intravenosa intermitente na velocidade de 5-10 mEq/hora, não excedendo 40 mEq/hora; dose máxima: 400 mEq/dia.
- Potássio sérico menor que 2,5 mEq/L: 20 a 40 mEq/hora, em infusão intravenosa, com monitoramento cardíaco contínuo; dose máxima: 400 mEq/dia.
- Potássio sérico maior que 2,5 mEq/L: 10 a 15 mEq/hora, por infusão intravenosa; dose máxima: 200 mEq/dia.

Crianças

- Inicial: 1 mEq/kg por infusão intravenosa, por duas horas, repetidos na medida do necessário; a infusão intermitente não excede 1 mEq/kg/hora ou 40 mEq/hora. Dose máxima: 3 mEq/kg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Excreção: renal (90%).

Efeitos adversos^{4, 5}

- Dor no local da injeção, necrose ao extravasamento.
- Hipercalemia, alcalose.
- Fraqueza.
- Confusão, dormência nas mãos, pés ou lábios.
- Dificuldades respiratórias, dispnéia.
- Ansiedade, cansaço.
- Bradicardia, arritmia.

Interações medicamentosas^{4, 6}

- Interações com anfotericina B, gentamicina, penicilinas, polimixina B, ciclosporina, inibidores da ECA, bloqueadores betadrenérgicos, antiinflamatórios não-esteróides, glicocorticóides (especialmente com significativa atividade mineralocorticoide).
- Sais de cálcio concomitantes induzem risco aumentado de arritmia cardíaca.

Aspectos farmacêuticos^{5, 8}

- A solução deve ser armazenada entre 15 e 30 °C. Evitar o congelamento.
- Somente utilizar se a solução estiver límpida.
- Usar as preparações dentro de 24 horas.

CLORETO DE SÓDIO

Rogério Hoefler

Na Rename 2006: item 9

Apresentações

Solução injetável 0,9% (0,154 mEq/mL; solução isotônica)

Solução injetável 20% (3,4 mEq/mL; solução hipertônica)

Indicações^{1, 2, 5, 6, 8}

- Solução injetável 0,9%.
 - Reposição hídrica e eletrolítica.
 - Hipernatremia com depleção de volume.
 - Veículo ou diluente para a administração parenteral de fármacos e para manter patência de cateteres e cânulas.
 - Fluido para irrigações estéreis, por exemplo, de olho ou bexiga e limpeza geral de pele ou ferimento.
 - Veículo para nebulização.
- Solução injetável 20%.
 - Reposição eletrolítica.

Contra-indicações^{5, 6}

- Hipernatremia ou retenção de fluido.
- Anúria.
- Coma diabético ou hiperglicemia.
- Hemorragia intracraniana ou intra-espinhal.
- Delírio e desidratação em abstinência alcoólica.

Precauções^{1, 2, 5, 6}

- Ajustar dose em pacientes com disfunção renal (ver apêndice D), insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, edema periférico, edema pulmonar, toxemia gravídica, insuficiência circulatória, hipoproteïnemia, doença cirrótica (ver apêndice C), hipervolemia, obstrução do trato urinário e uso de fármacos que causam retenção de sódio.
- A solução concentrada de cloreto de sódio é hipertônica e deve ser diluída antes do uso. Deve ser administrada preferencialmente por meio de cateter posicionado em veia de maior calibre.
- Infusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9% durante ou imediatamente após cirurgia pode resultar em retenção de sódio.
- Embora soluções hipertônicas possam ser usadas em certos pacientes com hiponatremia dilucional aguda grave, a correção deve ser lenta para evitar síndrome de desmielinização osmótica.
- Evitar administração excessiva. O aumento da concentração plasmática de sódio não deve exceder 10 mmol/L em 24 horas.
- Monitorar pressão venosa jugular, crepitações em bases pulmonares e, em idosos, pressão venosa central.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 2, 6}

- A concentração e dose das soluções de cloreto de sódio para uso intravenoso são determinadas por diversos fatores, incluindo idade, peso, condição clínica e, em particular, o estado de hidratação do paciente. As concentrações séricas de eletrólitos devem ser cuidadosamente monitoradas. Em depleção grave de sódio, 2 a 3 litros de cloreto de sódio 0,9% podem ser administrados durante 2 a 3 horas, seguidos de infusão intravenosa mais lenta. Se houver depleção combinada de água e sódio, uma mistura 1:1 de cloreto de sódio 0,9% e glicose 5% pode ser apropriada.
- As necessidades médias diárias de sódio e cloreto para adultos são alcançadas pela infusão de 1 L de cloreto de sódio 0,9%. As necessidades de fluido devem ser calculadas com manutenção ou reposição de necessidades de fluido.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁶

- Excesso de sódio é excretado principalmente pelos rins, e pequenas quantidades são perdidas em fezes e suor.

Efeitos adversos^{1, 2, 5, 6}

- Acúmulo de sódio, edema e acidose hiperclorêmica (doses elevadas).
- Trombose venosa ou flebite.

10	AGENTES EMPREGADOS NA TERAPÊUTICA DE NUTRIÇÃO	
	PARENTERAL	487
	aminoácidos	487
	aminoácidos para uso pediátrico	488
	glicose.	489
	lipídios	490

- Desidratação cerebral que causa sonolência e confusão e evolui para convulsões, coma, dificuldade respiratória e morte.
- Sede, redução da salivação e lacrimação.
- Transpiração.
- Taquicardia, hipertensão ou hipotensão.
- Cefaléia, tontura, cansaço, irritabilidade.
- Fraqueza, contração e rigidez muscular.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Não utilizar soluções turvas e descartar porções não utilizadas.
- Durante infusão contínua, substituir o frasco da solução ao menos a cada 24 horas.
- Proteger a embalagem de extremos de temperatura.
- Armazenar a 25 °C. Breve exposição até 40 °C não afeta adversamente a solução.

BICARBONATO DE SÓDIO

(ver página 458)

SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 9

Apresentação

- Pó para solução oral
Composição por litro após preparo: cloreto de sódio 2,6 g (65 mmol de sódio), glicose anidra 13,5 g (75 mmol de glicose), cloreto de potássio 1,5 g (20 mmol de potássio e 65 mmol de cloreto), citrato de sódio diidratado 2,9 g (10 mmol de citrato).

Indicações^{1-3, 6, 8}

- Reposição hidreletrolítica.
- Tratamento de diarreia aguda em crianças.
- Tratamento de desidratação.

Precauções^{1-3, 6, 8}

- Cautela em pacientes com baixo débito urinário.
- A reidratação é prevista para fornecer 75 mL/kg em 4 horas, após o que deve ser avaliado o estado do paciente. A oferta da solução de hidratação oral deve continuar até que cesse a diarreia.
- Maiores volumes são dados quando há diarreia muito freqüente.
- Em caso de vômito, suspender a reidratação por 10 minutos, recomeçando em velocidade menor.
- A amamentação ao peito deve ser mantida, por demanda.
- A alimentação usual deve ser mantida após 4 horas de reidratação.
- A suplementação de zinco deve ser feita após 4 horas de reidratação, tão logo a criança inicie a comer.
- Em casos suspeitos de cólera deve-se aumentar a concentração de sódio.

Esquemas de administração^{1, 2, 3, 6, 8}

Adultos:

- 200 a 400 mL, por via oral, em pequenos volumes, no período de 4 horas, na medida da tolerabilidade do paciente, ou após cada evacuação líquida.

Crianças com desidratação moderada:

- 75 mL/kg, por via oral, em pequenos volumes no período de 4 horas, ou 200 mL após cada evacuação líquida.

- Pode ser administrado à velocidade de 20 mL/kg/hora, por sonda nasogástrica, no período de 6 horas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 3, 6, 8}

- Vômitos após administração rápida.
- Administração de soluções mais concentradas resulta em hipernatremia.

Orientações de uso ^{1-3, 6, 8}

- A solução deve ser preparada somente com água filtrada ou fervida e fria.
- Respeitar o volume total indicado de 1 L.
- Não ferver a solução depois de preparada.
- Não misturar a solução com outros ingredientes, como açúcar.
- Guardar em geladeira por um período máximo de 24 horas após a preparação.
- Após este período, desprezar toda a solução ainda existente e preparar nova solução.

Aspectos farmacêuticos ^{1-3, 6, 8}

- O pó para solução oral deve ser mantido em lugar seco e fresco e à temperatura até 25 °C.

SOLUÇÃO DE RINGER + LACTATO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2006: item 9

Apresentação

- Solução injetável (composição por litro)

cloreto	109 mEq.
cálcio	2,7 mEq.
lactato	27,7 mEq.
potássio	4 mEq.
sódio	130 mEq.

Indicação ¹

- Reposição hidreletrolítica e correção do equilíbrio ácido-base.

Contra-indicações ^{1, 6}

- Alcalose metabólica ou respiratória.
- Hipocalcemia.
- Hipocloridria.

Precauções ^{1, 6}

- Sais de sódio devem ser utilizados com precaução em pacientes com hipertensão, falência cardíaca, edema periférico ou pulmonar, falência renal, pré-eclâmpsia, e outras condições associadas à retenção de sódio.
- Soluções com cálcio devem ser evitadas em pacientes com cálculo renal ou com histórico de cálculo renal.
- A concentração plasmática de cálcio deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com falência renal e se doses altas de vitamina D estiverem sendo utilizadas ao mesmo tempo.

Esquemas de administração ¹

- Para reposição de fluidos e eletrólitos ou para tratar choque hipovolêmico, por infusão intravenosa. A dose para adultos e crianças é determinada a partir da avaliação clínica e, quando possível, deve-se fazer monitoramento de eletrólitos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁶

- O cloreto de sódio e também o cálcio são bem absorvidos e o excesso é excretado principalmente pelo rim, com pequena parte eliminada nas fezes e suor.

Efeitos adversos ¹

- Administração de altas doses pode dar origem a edema e alcalose respiratória.

Interações medicamentosas ⁶

- Aumento de efeito de glicosídeos digitálicos, podendo precipitar quadro de intoxicação digitalica.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Armazenar à temperatura entre 15 e 30 °C. Evitar congelamento.
- Proteger da luz solar direta.

SULFATO DE MAGNÉSIO

Larissa Niro

Na Rename 2006: itens 9, 11, 12.1 e 15.6

Apresentações

- Pó para solução oral 30 g
- Solução injetável 50% (4,05 mEq Mg⁺⁺/mL)
- Solução injetável 10% (0,81 mEq Mg⁺⁺/mL);

Indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Constipação intestinal (forma oral).
- Prevenção de convulsões recorrentes em eclâmpsia.
- Prevenção de desenvolvimento de eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia grave.
- Tratamento e profilaxia de hipomagnesemia.

Contra-indicações ^{2, 5}

- Bloqueio cardíaco e miocardiopatias (administração parenteral).
- Condições gastrintestinais agudas (administração oral).

Precauções ^{1, 2, 4, 5, 6}

- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Evitar no coma hepático associado à insuficiência renal.
- A co-administração com sais de alumínio pode levar ao aumento pela toxicidade por este sal quando utilizado em pacientes com insuficiência renal ou em neonatos prematuros.
- Não utilizar por via oral em pacientes com obstrução intestinal, colostomizados ou ileostomizados.
- Miastenia grave.
- Para controle de hipomagnesemia, administrar preferencialmente por infusão intravenosa, pois a injeção intramuscular produz dor local.
- Para controle de hipomagnesemia, administrar inicialmente por dispositivo de infusão controlado; monitorar para sinais de toxicidade pelo magnésio.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5}

Adultos

Constipação intestinal

- 5 a 10 g, em um copo de água, preferivelmente antes do café da manhã.
- O limite de dose para adultos é de 40 g (320 mEq [160 mmol] de magnésio)/dia.

Pré-eclâmpsia

- Dose inicial: 4 g (solução 50%), por via intravenosa, por 5 a 15 minutos, seguidos de infusão intravenosa, na velocidade de 1 g/hora, administrada durante 24 horas, ou
- 5 g (solução 50%), por via intramuscular profunda, em cada glúteo; seguidos de 5 g, por via intramuscular profunda, a cada 4 horas, em nádegas alternadas, durante 24 horas.

- Se ocorrer convulsão, administrar 2 g, por injeção intravenosa.

Eclâmpsia

- Dose inicial: 4 g (solução 50%), por via intravenosa, por 5 a 15 minutos, seguidos de infusão intravenosa, na velocidade de 1 g/hora, administrada durante 24 horas depois da última convulsão, ou
- 10 g (solução 50%), por via intramuscular profunda, sendo 5 g cada glúteo; seguidos de 5 g, por via intramuscular profunda, a cada 4 horas, em nádegas alternadas, durante 24 horas depois da última convulsão.
- Convulsões recorrentes podem requerer injeção intravenosa adicional de 2 g (4 g se o peso corporal for superior a 70 kg).

Hipomagnesemia

- Em hipomagnesemia moderada: 1 g (solução 10%), por via intramuscular profunda, alternando o local de aplicação, a cada 6 horas em 24 horas.
- Em hipomagnesemia grave: 5 g (solução 10%), por infusão intravenosa, diluídos em 1 L de solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%, durante 3 horas, à velocidade de 3 mL/minuto, ou
- 250 mg/kg (solução 10%), por injeção intramuscular profunda, alternando o local de aplicação, a cada 4 horas.
- Para manutenção de níveis séricos de magnésio em terapia de nutrição parenteral: 1 a 3 g (8 a 24 mEq ou até 12 mmol/dia) devem ser adicionados às soluções administradas diariamente.

Crianças

Hipomagnesemia

Neonatos: 25 a 50 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 a 12 horas.

- Lactentes (manutenção de magnésio): 0,25 a 1,25 g (2 a 10 mEq)/dia, adicionados à terapia de nutrição parenteral.
- Crianças: 25 a 50 mg/kg, por via intravenosa, a cada 4 a 6 horas ou 100 a 200 mg/kg, por via oral, 4 vezes ao dia. Dose máxima: 2.000 mg.

Administração (sulfato de magnésio a 50%)

- Para injeção intravenosa, diluir uma parte de solução de sulfato de magnésio a 50% em 1,5 partes de água para injeção; concentração final de 20%).
- A velocidade de administração intravenosa não deve exceder 1 g/minuto.
- Para injeção intramuscular, misturar a solução de sulfato de magnésio a 50% com 1 mL de solução de lidocaína a 2% sem vasoconstritor.
- Uma solução intravenosa de um sal de cálcio (por exemplo, gliconato de cálcio 10%) deve estar prontamente disponível quando sulfato de magnésio é administrado por via parenteral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Não é bem absorvido no trato gastrointestinal, pelo que é usado como laxativo osmótico.
- Tem excreção renal preponderante e proporcional às concentrações plasmáticas e à filtração glomerular; magnésio é dialisável.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Sinais de hipermagnesemia: náuseas, vômitos, irritação gástrica, sede, cólicas intestinais, diarreia se administrado por via oral, vermelhidão da pele.
- Anormalidades no ECG, bloqueio cardíaco, parada cardíaca, hipotensão, vasodilatação.
- Distúrbios da coagulação com aumento do tempo de sangramento.
- Hiporreflexia, fraqueza muscular.
- Depressão do SNC, sonolência, confusão, diplopia, fala arrastada, coma.
- Depressão respiratória.
- Reações de hipersensibilidade, como urticária (administração intravenosa).

Interações medicamentosas^{5,6}

- Bloqueadores de canais de cálcio, usados concomitantemente, podem levar a aumento da hipotensão. Monitorar a pressão arterial ou suspender a terapia conjunta.
- Bloqueadores neuromusculares: pode ocorrer aumento do bloqueio neuromuscular quando sulfato de magnésio é administrado por via parenteral. Pode ser necessário ajustar a dose dos bloqueadores neuromusculares.
- Tetraciclinas podem ter sua absorção reduzida. Distanciar os horários de tomada dos fármacos.
- Bifosfonatos podem ter sua absorção reduzida. Distanciar os horários de tomada dos fármacos.

Orientações ao paciente⁴

- Orientar para notificar o surgimento de alergia ao magnésio, tonturas, diarreia intensa.
- Alertar para suspender o uso se ocorrerem cólicas estomacais, náusea, vômito ou escurecimento das fezes.

Aspectos farmacêuticos^{4,5,6}

- As soluções injetáveis de sulfato de magnésio heptaidratado devem ser armazenadas a temperaturas de 15 a 30 °C e protegidas da luz; evitar o congelamento.
- Cada grama de sulfato de magnésio heptaidratado corresponde aproximadamente a 98 mg, 4,1 mmol ou 8,12 mEq de magnésio elementar. Cada 10,1 g de sulfato de magnésio anidro é equivalente a aproximadamente 1 g de magnésio.
- A formação de precipitados e outras alterações físico-químicas podem ocorrer quando o sulfato de magnésio é misturado com soluções contendo: álcool (em grandes concentrações), carbonatos e hidróxidos, arsenatos, bário, cálcio, fosfato de clindamicina, metais pesados, succinato sódico de hidrocortisona, fosfatos, anfotericina B, ciclosporina, azatioprina sódica, sulfato de polimixina B, cloridrato de dobutamina, pantoprazol sódico, cefalosporinas, fenitoína sódica, cloridrato de procaína, salicilatos, estrôncio e tartaratos. O potencial de incompatibilidade é influenciado freqüentemente por mudanças na concentração dos reagentes e no pH das soluções.
- Pode ocorrer separação de emulsões gordurosas para nutrição parenteral quando as concentrações de magnésio forem superiores a 20 mEq/mL.

11	VITAMINAS E SUBSTÂNCIAS MINERAIS.....	495
	ácido fólico.....	497
	calcitriol.....	499
	carbonato de cálcio.....	501
	cloridrato de hidroxocobalamina.....	502
	cloridrato de piridoxina.....	504
	cloridrato de tiamina e palmitato de tiamina.....	505
	fluoreto de sódio.....	506
	palmitato de retinol.....	508
	sulfato de magnésio.....	509
	sulfato ferroso.....	509

10 AGENTES EMPREGADOS NA TERAPÊUTICA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL

Lenita Wannmacher

Em terapia de nutrição parenteral total, aminoácidos em preparações para adultos e crianças, glicose e lipídios são introduzidos em soluções injetáveis ou emulsão. As soluções de glicose também servem como diluentes e na concentração de 50% é usada para correção imediata de hipoglicemia.

AMINOÁCIDOS

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 10

Apresentação

- Solução injetável 100 mg/mL (10%).

Indicações⁵

- Nutrição parenteral total

Contra-indicações⁵

- Anúria.
- Desequilíbrio ácido-base grave.
- Hipovolemia.
- Encefalopatia e coma hepáticos.
- Hipersensibilidade a aminoácidos presentes na formulação.

Precauções^{5, 410}

- Uso hospitalar e restrito para prescrição apenas por especialista.
- Administração sem carboidratos pode causar cetonemia.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Em hiperamonemia, interromper e reavaliar o uso de aminoácidos.
- Em neonatos, sobretudo com baixo peso, empregar formulação específica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração⁵

Adultos

Nutrição parenteral total

- 0,8-1,1 g/kg de peso corporal.
- Insuficiência hepática grave: 0,8-1,1 g/kg.
- Insuficiência renal: 0,6-1,0 g/kg (sem diálise) e 1,2-2,7 g/kg (em diálise).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Os aminoácidos distribuem-se a todos os tecidos.
- O metabolismo se dá em todos os tecidos corporais, sendo aumentado em situação de estresse ou sepsis e diminuído em insuficiências hepática ou renal.

Efeitos adversos⁵

- Flebite, tromboflebite, rubor no local da administração.
- Náusea.
- Febre.
- Distúrbios eletrolíticos, síndrome hiperosmolar, hiperamonemia, distúrbios metabólicos, desidratação.
- Aumento das enzimas hepáticas e colestase intra-hepática.

Interações medicamentosas

- Administração concomitante com tetraciclina, por sua atividade antianabólica, pode diminuir os efeitos dos aminoácidos.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 8}

- Armazenar à temperatura ambiente (15 a 30 °C) e ao abrigo da luz até a utilização.
- A coloração da solução varia de incolor a palha-límpida. O amarelecimento da mesma indica degradação do produto.

AMINOÁCIDOS PARA USO PEDIÁTRICO

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 10**Apresentação**

- Solução injetável 100 mg/mL (10%).

Indicações ⁵

- Nutrição parenteral total em pediatria

Contra-indicações ⁵

- Anúria.
- Desequilíbrio ácido-base grave.
- Hipovolemia.
- Encefalopatia e coma hepático.
- Hipersensibilidade a aminoácidos presentes na formulação.

Precauções ^{5, 410}

- Uso hospitalar e restrito para prescrição apenas por especialista.
- Administração sem carboidratos pode causar cetonemia.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Monitorar a concentração plasmática de nitrogênio em pacientes com uremia.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Em hiperamonemia, interromper e reavaliar o uso de aminoácidos.

Esquemas de administração ⁵**Lactentes (0 a 1 ano)**

- 1,6-2,2 g/kg/dia.

Lactentes de baixo peso

- 3,0 g/kg/dia.
- Em insuficiência hepática grave: 2,0 a 3,0 g/kg/dia.
- Em insuficiência renal: 1,0 a 1,8 g/kg/dia (sem diálise) e 1,5 a 3,6 g/kg/dia (em diálise).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Os aminoácidos distribuem-se a todos os tecidos.
- O metabolismo se dá em todos os tecidos corporais, sendo aumentado em situação de estresse ou seps e diminuído em insuficiências hepática e renal.

Efeitos adversos ⁵

- Flebite, tromboflebite, rubor no local da administração.
- Náusea.
- Febre.
- Distúrbios eletrolíticos, síndrome hiperosmolar, hiperamonemia, desidratação.
- Distúrbios metabólicos.
- Aumento das enzimas hepáticas e colestase intra-hepática.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 8}

- Armazenar à temperatura ambiente (15 a 30 °C) e ao abrigo da luz até a utilização.

- Incompatibilidades associadas aos aminoácidos estão relacionadas principalmente ao armazenamento após mistura com glicose.
- A coloração da solução varia de incolor a palha-límpida. O amarelecimento da mesma indica degradação do produto.

GLICOSE

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 10

Apresentação

- Solução injetável 50 mg/mL (5%) e 500 mg/mL (50%).

Indicações^{1-3, 5, 6, 8}

- Reposição hídrica sem perda significativa de eletrólitos.
- Hipoglicemia.
- Veículo para administração intravenosa de medicamentos.

Contra-indicações^{5, 6}

- Anúria.
- Coma diabético ou hiperglicemia.
- Hemorragia intracraniana ou intra-espinal.
- Delírio de abstinência alcoólica em pacientes desidratados.

Precauções^{5, 6}

- Uso hospitalar.
- Em diabetes melito e hiperglicemia pode ser necessário aumentar a dose de insulina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1-3, 5, 6}

Adultos

Reposição hídrica

- As condições clínicas do paciente devem ser avaliadas para estabelecer volume e velocidade de reposição.

Hipoglicemia

- 25 mL da solução de glicose 50%, por infusão intravenosa em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto.

Neonatos e lactentes

Reposição hídrica

- As condições clínicas do paciente devem ser avaliadas para estabelecer volume e velocidade de reposição.

Hipoglicemia

- 250 a 500 mg/kg/dose, da solução de glicose 50%, por infusão intravenosa em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto.

Efeitos adversos^{1-3, 5, 6}

- Soluções hipertônicas apresentam pH baixo, causando irritação venosa e tromboflebite.
- Distúrbios hídricos e eletrolíticos.
- Intoxicação por água ou edema, em administração prolongada ou infusão rápida de grandes volumes.
- Hiperglicemia, em administrações prolongadas de soluções hipertônicas.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Incompatibilidade com ampicilina.
- Conservar em temperaturas abaixo de 25 °C.
- Não utilizar soluções turvas e descartar porções não utilizadas.

LIPÍDIOS

Marcela de Andrade Conti

Na RENAME 2006: item 10

Apresentação

- Emulsão injetável 100 mg/mL (10%).

Indicação^{4, 5, 8}

- Prevenção ou tratamento de deficiência de ácidos graxos.

Contra-indicações⁵

- Hiperlipidemia.
- Nefrose lipídica.
- Pancreatite aguda com hiperlipidemia.

Precauções^{4, 5}

- Cautela em pacientes com anemia, distúrbios da coagulação, risco de embolia gordurosa, doença pulmonar, pancreatite, hipercolesterolemia, hepatopatias.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Neonatos prematuros ou com baixo peso têm risco aumentado de acúmulo de gordura nos pulmões.
- Verificar presença de alergia a ovos ou a algum tipo de óleo.
- A bandagem em torno do cateter deve ser trocada a cada três dias ou quando estiver úmida, suja ou solta.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{4, 5}

Adultos

- 1,0 mL/minuto de emulsão lipídica 10%, por infusão intravenosa, durante os primeiros 15 a 30 minutos, aumentando a velocidade de infusão até o limite de 500 mL em 4 ou 6 horas; dose máxima: 2,5 g/kg/dia e 60% do total diário de necessidade calórica.

Crianças

- 0,1 mL/minuto de emulsão lipídica a 10%, por infusão intravenosa, durante os primeiros 15 minutos, aumentando a velocidade de infusão até o limite de 100 mL/hora; dose máxima: 3,0 g/kg/dia e 60% do total diário de necessidade calórica.

Prematuros

- 0,5 g/kg, por infusão intravenosa, em 24 horas, à velocidade de 1,0 g/kg em 4 horas; dose máxima: 3,0 g/dia.

Observações:

- A infusão pode ser através de veia periférica ou cateter venoso central.
- Em lactentes, deve-se utilizar sistema automatizado de infusão para garantir melhor controle da velocidade de administração de pequenos volumes da emulsão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: 30 minutos.

Efeitos adversos^{4, 5}

- Sepses (mais freqüente).
- Calafrios, febre.
- Dor de garganta.
- Reações alérgicas, urticária (raro).
- Trombocitopenia (raro).
- Hepatotxicidade, icterícia (raro).
- Dispnéia.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C. Não congelar.
- Incompatibilidades com: albumina, aminofilina, ampicilina, cefalotina, gentamicina, penicilina, tetraciclina, tobramicina, ácido ascórbico, ácido fólico, cloreto de magnésio, cloreto de potássio, sais de cálcio, heparina sódica, cimetidina, metildopa, fenitoína e complexo vitamínico B.
- A mistura com glicose e aminoácidos deve ser efetuada com técnica e cuidados de assepsia adequados. Após preparo, deve ser mantida sob refrigeração e utilizada dentro de 24 horas.
- Não usar filtros com poros menores que 1,2 micra.

ATENÇÃO: ^{4, 5} há risco aumentado de morte em neonatos prematuros ou com baixo peso por apresentarem maior suscetibilidade ao acúmulo de gordura nos pulmões, devido à sua imaturidade hepática e baixa depuração de lipídios.

11 VITAMINAS E SUBSTÂNCIAS MINERAIS

Lenita Wannmacher

Vitaminas são usadas para prevenção e tratamento de estados de deficiência específica ou quando a dieta não traz aporte suficiente desses elementos. Há enorme consumo de preparações vitamínicas, o que não mostra valor maior do que com placebo⁴¹¹. Vitaminas hidrossolúveis são comparativamente não-tóxicas, mas o uso prolongado de altas doses de retinol, piridoxina e vitamina D pode acarretar efeitos adversos graves. Suplementação de minerais por via oral serve para prevenção e tratamento de algumas condições frequentes, como fraturas osteoporóticas e cáries.

Ácido fólico serve para repor os estados deficitários, corrigindo a anemia megaloblástica decorrente. Não deve ser administrado sem vitamina B₁₂ concomitante em anemia megaloblásticas não-diagnosticadas, pois pode precipitar neuropatia. Diversos estudos demonstraram que 50% ou mais dos defeitos do tubo neural podem ser prevenidos se as mulheres receberem, além do ácido fólico usual da dieta, suplementos contendo ácido fólico antes e durante as primeiras semanas de gravidez. Para mulheres sem história prévia de conceito com defeitos do tubo neural, mas com potencialidade de engravidar, recomenda-se suplementação alimentar de 400 microgramas diários de ácido fólico. Casais que têm uma criança afetada por defeitos do tubo neural apresentam risco de 2% a 3% em outras gestações. A suplementação com 4.000 microgramas/dia de ácido fólico, iniciada um mês antes do período em que a mulher deseja engravidar e prolongada pelos três primeiros meses de gravidez, resulta em diminuição de 71% nas recorrências de defeitos do tubo neural.⁴¹²⁻⁴¹⁴ Metanálise⁴¹⁵ envolvendo 6.425 mulheres estudou a suplementação de folato no período de periconcepção, verificando efeito protetor forte para a incidência de defeitos do tubo neural (RR = 0,28; IC95% 0,15-0,53). Tal suplementação não determinou aumento significativo de aborto espontâneo e gravidez ectópica, mas pode estar relacionada com gestações múltiplas. Também pode ser útil como suplementação em anemias hemolíticas, síndromes de má-absorção, em pacientes em nutrição parenteral total e naqueles recebendo metotrexato⁴¹⁶. (ver item 14.1, página 645)

Calcitriol é a forma ativa de vitamina D. Sua principal função é aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo para promover mineralização óssea. Em países continuamente ensolarados, os estados carenciais de vitamina D estão geralmente associados a insuficiências hepática e renal, daí a inclusão da forma ativa (calcitriol). Em revisão do *Clinical Evidence*,⁴¹⁷ a suplementação de vitamina D para prevenção de fratura em mulheres pós-menopáusicas foi classificada como benefício provável, em função da discrepância de resultados na literatura. Inclui metanálise⁴¹⁸ em que altas doses orais de vitamina D (colecalficerol e ergocalciferol; 700-800 UI/dia), associadas ou não à suplementação de cálcio, reduziram o risco de fraturas não-vertebrais (quadril e outras) em idosos, comparativamente a placebo e cálcio isolado, o mesmo não acontecendo com dose de 400 UI/dia. Em revisão Cochrane,⁴¹⁹ vitamina D sozinha não protegeu idosos contra fraturas não-vertebrais, vertebrais ou quaisquer outras. Não houve diferenças significativas de eficácia entre análogos de vitamina D comparados a ela. Calcitriol associou-se a incidência aumentada de efeitos adversos. Um ensaio clínico randomizado⁴²⁰ não evidenciou que a suplementação de cálcio mais vitamina D reduza o risco de fraturas clínicas em mulheres com um ou mais fatores de risco para fraturas. Comparativamente a cálcio e a placebo, alfacalcidol e calcitriol, analisados em conjunto, reduziram significativamente qualquer fratura, fraturas não-vertebrais

e vertebrais. Não houve diferença significativa entre os dois análogos de vitamina D⁴²¹. Comparando os análogos calcitriol e alfalcidol à vitamina D combinada com placebo ou cálcio, uma revisão sistemática mostrou que os primeiros reduziram todas as fraturas em maior proporção de mulheres (diferença de 10% dos análogos vs. placebo; diferença de 2% de vitamina D vs. placebo; $P < 0,01$). Os análogos demonstraram eficácia em fraturas não-vertebrais e vertebrais, superando a vitamina D. Em prevenção secundária, os achados não fundamentam a suplementação oral de rotina com cálcio e vitamina D3, isoladamente ou em combinação, para evitar novas fraturas em idosos⁴²³. Em osteoporose induzida por corticóides, a associação de cálcio e vitamina D previne a perda óssea em vértebra lombar e punho. Por ter preço baixo e reduzida toxicidade, a terapia profilática deve ser instituída em todos os pacientes que iniciam corticoterapia⁴²⁴. Vitamina D deve ser dada por 24 meses a crianças de pele escura por sua inabilidade de produzir suficiente vitamina D3 pela pele. Vitamina D também é usada em estados deficitários causados por síndrome de má-absorção ou doença crônica hepática, bem como na hipocalcemia associada a hipotireoidismo⁴¹¹.

Hidroxicobalamina (vitamina B₁₂) corrige a anemia megaloblástica resultante de deficiência de vitamina B₁₂. Como a causa da deficiência é na maior parte das vezes absorptiva, sua reposição deve ser feita por via parenteral.⁴²⁵ (ver item 14.1, página 645)

Piridoxina (vitamina B₆) tem indicação empírica nas neurites periféricas, como a induzida por hidrazida que impede a absorção intestinal de vitamina B₆. Altas doses são dadas em hiperoxalúria e anemia sideroblástica. A suplementação na gravidez e no parto não parece trazer benefícios sobre desfechos, tais como fenda palatina, malformações cardíacas, desenvolvimento neurológico, parto prematuro e pré-eclâmpsia⁴²⁶. Também não se encontrou evidência de melhora de curto prazo em depressão, fadiga, sintomas de tensão e funções cognitivas. Não se conhece os efeitos da vitamina em idosos saudáveis no sentido de prevenir demência⁴²⁷.

Retinol (vitamina A) é utilizado na profilaxia e tratamento de carência de vitamina A, cujos principais sintomas são xerofthalmia, cegueira noturna e ceratomalácia. Essa consiste em queratinização e predisposição para perfuração de córnea, causando cegueira em 250.000 crianças por ano, nos países subdesenvolvidos. Faz-se tratamento por um ano quando há sinais graves de xerofthalmia. A suplementação também é eficaz para se contrapor ao aumento de suscetibilidade a infecções, particularmente sarampo e diarreia. Vitamina A deve ser dada durante epidemia de sarampo para reduzir as complicações⁴¹¹. Indica-se o tratamento de crianças maiores de seis meses com sarampo, aonde a suplementação de vitamina A por dois dias diminuiu a morbimortalidade⁴²⁸. Em regiões de alto risco, deve haver distribuição universal periódica a pré-escolares e crianças entre seis meses a três anos, bem como a todas as gestantes a oito semanas do parto. Tendo em vista a comprovação de efeito teratogênico, o uso de retinol deve ser restrito em mulheres grávidas.

Tiamina (vitamina B₁) é indicada para reposição em situações de deficiência desse nutriente, tais como: beribéri, síndrome carencial clássica; encefalopatia de Wernicke, emergência médica que ocorre na desintoxicação alcoólica; síndrome de Korsakoff e polineuropatia que são manifestações de deficiência acentuada em etilistas; encefalomiopatia necrosante subaguda (síndrome de Leigh). A deficiência também ocorre em doenças metabólicas genéticas. Para o tratamento de situações emergenciais em alcoolistas crônicos, com indisponibilidade de via oral, foi disponibilizada a forma injetável, a ser administrada intravenosa e lentamente, em doses até 300 mg/dia. Reações alérgicas podem ocorrer, precoce e tardiamente, devendo haver a possibilidade de ressuscitação, se necessário.

Carbonato de cálcio é usado como suplemento da dieta em estados hipocalcêmicos moderados, sozinho ou em associação com vitamina D. Pode ser também empregado para reduzir a absorção de fosfatos em pacientes com insuficiência renal crônica. A associação de cálcio e vitamina D tem provável benefício na prevenção de fraturas em osteoporose da menopausa (ver em vitamina D)⁴¹⁷. O uso de cálcio isoladamente não parece trazer benefício na redução de risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas⁴¹⁷. Revisão sistemática⁴³⁰ não encontrou diferença significativa entre cálcio (600–2.000 mg) e placebo em fraturas vertebrais e não-vertebrais em mulheres pós-menopáusicas. Um ensaio clínico randomizado⁴³¹ que comparou carbonato de cálcio (1.200 mg/dia) a placebo em idosas não encontrou diferença significativa entre eles sobre fraturas vertebrais após 5 anos de seguimento. Outro ensaio clínico⁴²³ comparou quatro tratamentos: cálcio isolado (2.000 mg/dia); vitamina D isolada (800 UI/dia); cálcio mais vitamina D; e placebo. As estratégias isoladas não diferiram significativamente do placebo. Em crianças saudáveis, a suplementação de cálcio não encontra fundamentação, embora tenha havido aumento de massa óssea nos membros superiores. Esses resultados não podem ser extrapolados para crianças com alteração do metabolismo ósseo.

Fluoreto de sódio é solução bucal, administrada como bochechos, com eficácia comprovada na prevenção da doença cárie e na melhora clínica da sensibilidade dentinária. Os fluoretos possuem propriedades preventivas e terapêuticas em relação à cárie dentária, embora seu uso isolado não impeça o desenvolvimento desta, por ser doença multifatorial. Recomendam-se bochechos diários com solução de fluoreto de sódio a 0,2% (920 ppm) em pacientes com alta atividade de cárie. Lesões dentárias cervicais não-cariosas também vêm sendo tratadas com fluoretos, pois resultam em hipersensibilidade, com grande desconforto ao paciente⁴³³. Em revisão sistemática Cochrane,⁴³⁴ o uso regular e supervisionado de bochechos com fluoreto associa-se a redução de cáries em crianças. Comparação entre bochechos, pastas e géis com fluoretos mostrou similar eficácia⁴³⁵. Não há clara sugestão de que vernizes sejam mais eficazes que bochechos. Fluoretos tópicos (bochechos, géis, vernizes) adicionados a pastas com fluoreto induziram modesta redução de cáries em comparação a pastas isoladamente⁴³⁶.

ÁCIDO FÓLICO

Caroline Batista Franco Ribeiro

Na Rename 2006: itens 11 e 14.1

Apresentações

- Comprimido 5 mg.
- Solução oral 0,2 mg/mL.

Indicações^{1, 4-6}

- Tratamento de anemia megaloblástica associada à deficiência de ácido fólico.
- Suplemento para prevenção de defeito do tubo neural na gravidez.
- Profilaxia e tratamento em situações de deficiência de ácido fólico, como em estados hemolíticos crônicos ou em diálise renal.

Contra-indicações^{1, 4}

- Anemia megaloblástica não diagnosticada ou outro estado de deficiência de vitamina B₁₂, em que o uso de ácido fólico pode resultar em melhora aparente da anemia, mas não impede a progressão das manifestações neurológicas.
- Anemia aplásica e anemias normocíticas.
- Hipersensibilidade ao ácido fólico.

Precauções ¹

- Resistência a tratamento pode ocorrer com reduzida hematopoiese, alcoolismo e deficiência de outras vitaminas.
- Cautela em gestantes que usam anticonvulsivantes como fenitoína, fenobarbital e primidona, pois reduz a eficácia destes.
- Categoria de gravidez: A.

Esquemas de administração^{1-3, 5, 6}

Adultos

Tratamento de anemia megaloblástica

- 5 mg/dia, por via oral, durante 4 meses; após, a mesma dose a cada 7 dias.
- Doses de até 15 mg/dia podem ser necessárias em estados de má absorção; casos de resistência podem requerer doses maiores.
- Na gravidez: 5 mg/dia, até o termo.

Prevenção de defeito fetal do tubo neural na gravidez

- Prevenção primária: 0,4 a 0,5 mg/dia, por via oral, desde 1 mês antes da concepção até a semana 12 da gravidez.
- Prevenção secundária (história de deficiência de ácido fólico em gravidez anterior): 4 a 5 mg/dia, por via oral, desde 1 mês antes da concepção até a semana 12 da gravidez.
- Em mulheres sem suplemento e que se suspeitam grávidas, prescrever imediatamente até a semana 12 da gravidez.

Prevenção de deficiência de ácido fólico

- 0,15 a 0,2 mg/dia, por via oral.
- Em gravidez e lactação: 0,8 mg/dia, por via oral.
- Em estados hemolíticos crônicos: 5 mg, por via oral, a cada 1 a 7 dias, dependendo do estado da doença.

Tratamento de deficiência de ácido fólico

- Dose deve ser individualizada de acordo com a gravidade da deficiência.

Crianças

Tratamento de anemia megaloblástica

- Neonatos: 0,5 mg/kg/dia, por via oral, durante 4 meses; após, a mesma dose a cada 7 dias.
- 1 a 12 meses: 0,5 mg/kg/dia (máximo 5 mg), por via oral, durante 4 meses; após, a mesma dose a cada 7 dias.
- Maiores de 1 ano: a mesma dose do adulto.

Prevenção de deficiência de ácido fólico

- 1 mês a 12 anos: 0,25 mg/kg/dia (máximo de 10 g), por via oral.
- acima de 12 anos: 5 a 10 mg/dia, por via oral.

Tratamento de deficiência de ácido fólico

- Dose deve ser individualizada de acordo com a gravidade da deficiência.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal.
- Pico de efeito: 0,5 a 1,0 hora.
- Biotransformação em fígado e plasma.
- Eliminação renal.

Efeitos adversos ⁴⁻⁶

- Reação alérgica, incluindo broncoespasmo, eritema, febre, mal-estar geral, rash cutâneo ou prurido (incidência rara).
- Náusea, distensão abdominal, desconforto, flatulência, gosto desagradável na boca (doses altas).
- Distúrbios do sono, confusão, irritabilidade, agitação, dificuldade de concentração, depressão (doses altas).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4-6}

- Diminui o efeito de fenitoína e seu pró-fármaco fosfenitoína, primidona e fenobarbital, podendo necessitar reajuste de doses e monitoramento.
- Pirimetamina pode perder sua eficácia, devendo haver substituição do ácido fólico por ácido folínico.
- Sulfassalazina pode diminuir a absorção do ácido fólico.
- Redução das concentrações de ácido fólico pode ser induzida por contraceptivos orais, sulfassalazina, antituberculosos, álcool e antagonistas de ácido fólico, como metotrexato, pirimetamina, triantereno, trimetoprima e sulfonamidas. Monitorar e, se necessário, aumentar a suplementação.
- A resposta hematopoiética de ácido fólico é antagonizada por cloranfenicol.

Orientações aos pacientes ^{1, 4, 5, 13}

- Ensinar que são fontes alimentares principais de ácido fólico: vegetais verdes, cereais, frutas, fígado.
- Alertar que o aquecimento destrói o ácido fólico dos alimentos (50% a 90%).
- Orientar para notificar em caso de aparecimento de manifestações neurológicas, gastrintestinais e alérgicas.

Aspectos farmacêuticos ¹³

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Não congelar.
- Incompatibilidade com agentes oxidantes e redutores e íons de metais pesados.

ATENÇÃO: não deve ser administrado em caso de doença maligna dependente de folato.

CALCITRIOL

Liziane Maahs Flores

Na Rename 2006: itens 11 e 14.1**Sinonímia** ^{2, 5, 6, 7}

- 1,25-colecalciferol, vitamina D₃ ativa.

Apresentação

- Cápsula 0,25 microgramas.

Indicações ^{6, 7, 437}

- Carência de vitamina D.
- Raquitismo na infância.
- Osteomalácia no adulto.
- Prevenção de fraturas não-vertebrais em idosos com baixa ingestão de cálcio.
- Suplementação em alimentação vegetariana.
- Síndrome de má-absorção.
 - Situações não-carenciais.
- Hipoparatiroidismo.
- Doença renal final.
- Hipofosfatemia familiar.

Contra-indicações ^{5, 6, 7}

- Hipercalcemia.
- Hipersensibilidade a calcitriol.
- Hipervitaminose D.

Precauções ^{2, 3, 6, 7}

- Avaliar a quantidade de vitamina D ingerida na dieta e em suplementos alimentares.

- Adequada resposta a calcitriol depende de adequada ingestão de cálcio na dieta.
- A terapia medicamentosa deve ser iniciada com a menor dose possível e não deve ser aumentada sem monitoramento dos níveis plasmáticos de cálcio.
- Monitorar constantemente cálcio e fosfato em hipoparatiroidismo e em pacientes em diálise.
- Usar com cautela em pacientes idosos com comprometimento coronário, renal (ver apêndice D) e arteriosclerose.
- Evitar calcitriol em presença de doença hepática grave.
- Superdoses podem levar a hipercalcemia crônica, calcificação vascular generalizada, nefrocalcinose e calcificações em outros tecidos.
- Manter adequada ingestão de água.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{7, 437}

- Observação: 1 micrograma de colecalciferol = 40 UI.

Uso profilático

- Adultos: 400 UI/dia (complementar a partir de dieta e exposição solar).
- Gestantes: 400 UI/dia.
- Lactentes predispostos ao raquitismo: 30.000 UI/dia, por curto período.
- Prematuros ou lactentes: 400 UI/dia.

Uso terapêutico

Adultos

Hipoparatiroidismo.

- Inicial: 50.000-200.000 UI/dia. Manutenção: 25.000-100.000 UI/dia.

Osteomalácia

- Inicial: 1.000-2.000 UI/dia. Manutenção: 400 UI/dia.

Síndrome de má-absorção

- 10.000 a 25.000 UI/dia.

Osteoporose

- 300 UI/dia.
- Idosos: 700 UI/dia.

Crianças

Hipoparatiroidismo

- 1 a 8 anos: 10.000 a 25.000 UI/dia.

Raquitismo

- Maiores de 8 anos: Inicial: 1.000 a 2.000 UI/dia. Manutenção: 400 UI/dia.
- 1 a 8 anos: 5.000 a 50.000 UI/dia.

Síndrome de má-absorção

- 1 a 8 anos: 10.000 a 25.000 UI/dia.

Hipofosfatemia familiar

- 1 a 8 anos: 25.000-100.000 UI/dia, além de ingestão elevada de fosfato e suplementação de cálcio.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 7}

- Início de efeito: 2-6 horas.
- Pico de concentração: 3-6 horas (oral).
- Duração de efeito: 3-5 dias.
- Meia-vida de eliminação: 5-8 horas.
- Metabolismo: renal.
- Excreção: bile e urina (aproximadamente 10%).

Efeitos adversos ^{6, 7, 437}

- Fraqueza.
- Anorexia, náusea, vômitos, boca seca, diarreia, paladar metálico.
- Poliúria, polidipsia.

- Calcificação tecidual.
- Nefrotoxicidade, insuficiência renal.
- Hipertermia.
- Diminuição da libido.

Interações medicamentosas ^{2, 3, 4, 6, 7}

- Aumento de efeito de calcitriol: primidona, fenitoína, barbituratos, rifampicina, glutetimida.
- Diminuição de efeito de calcitriol: diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida), corticosteróides, colestiramina, colestipol.
- Uso concomitante de calcitriol com antiácidos: risco de hipermagnesemia.
- Uso concomitante de calcitriol com digoxina: pode aumentar a toxicidade.

Orientações aos pacientes ^{6, 7}

- Estimular a ingestão de alimentos ricos em cálcio, como leite e derivados.
- Estimular para aumentar ou adotar exposição diária ao sol.
- Orientar para a necessidade de adotar hidratação abundante.

Aspectos farmacêuticos ⁷

- Deve ser estocado entre 2 e 8 °C, em recipiente fechado e protegido da luz.

CARBONATO DE CÁLCIO

Liziane Maahs Flores

Na Renome 2006: item 11

Apresentação

- Comprimido 1.250 mg (equivalente a 500 mg Ca⁺⁺).

Indicações ^{2-4, 6, 7, 9, 13}

- Tratamento e prevenção da deficiência de cálcio.
- Tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal avançada ou associada a hiperparatireoidismo.

Contra-indicações ^{2, 3, 4, 6, 7, 9}

- Hipercalcemia.
- Cálculo renal.
- Hipofosfatemia.
- Hipercalcúria.

Precauções ^{2, 3, 4, 6, 7}

- Em pacientes com acloridria ou hipocloridria (comum em idosos), a absorção de carbonato de cálcio pode estar reduzida, melhorando com a administração junto às refeições.
- Podem ocorrer hipercalcemia e hipercalcúria em pacientes com hipoparatiroidismo que fazem reposição por períodos prolongados, junto com altas doses de vitamina D.
- Cautela em pacientes com insuficiência renal (ver apêndice D), sarcoidose, história de nefrolitíase.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-7, 9, 13}

- Observação: 400 mg de cálcio elementar = 1 g de carbonato de cálcio = 20 mEq/g de cálcio = 40% Cálcio.

Adultos

Tratamento e prevenção da deficiência de cálcio

- 1-2 g/dia, por via oral, fracionados em 3 vezes ao dia, junto às refeições.

Tratamento de hiperfosfatemia associada a doença renal crônica ou hiperparatiroidismo secundário

- 2,5 g/dia, por via oral, em doses divididas, aumentando para mais de 17 g/dia, em doses divididas, se necessário.

Crianças

Tratamento e prevenção da deficiência de cálcio

- 45 a 65 mg/kg/dia, por via oral, fracionados em 4 administrações.
- Neonatos: 50 a 150 mg/kg/dia, por via oral, fracionados em 4 a 6 doses.
Dose máxima diária: 1 g.

Tratamento de hiperfosfatemia associada a doença renal crônica ou hiperparatiroidismo secundário

- As doses devem ser administradas 3 ou 4 vezes/dia, antes ou durante as refeições, ajustadas se necessário.
- 1 mês a 1 ano: 120 mg.
- 1 a 6 anos: 300 mg.
- 6 a 12 anos: 600 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 7, 9, 13}

- Absorvido no intestino delgado, dependendo da presença de vitamina D, pH no lúmen, idade, dose, presença ou ausência de alimentos.
- Excreção: renal (20%) e fecal (80%).

Efeitos adversos ^{2-4, 6, 7, 9, 13}

- Hipercalcemia, hipofosfatemia.
- Cefaléia.
- Constipação, efeito laxativo, rebote ácido, náusea, vômitos, dor abdominal, flatulência, anorexia, xerostomia, síndrome do leite alcalino.
- Calculose urinária.

Interações medicamentosas ^{4, 6, 7}

- Aumenta efeitos de: diuréticos tiazídicos (hipercalcemia e síndrome do leite alcalino), digoxina (toxicidade).
- A administração de sais de cálcio com poliestirenosulfonatos em pacientes com deficiência renal pode reduzir a capacidade de ligar potássio e resultar em alcalose metabólica.
- Diminui a absorção de ferro.

Orientações aos pacientes ^{6, 13}

- Estimular a prática de exercícios físicos, pela importância na construção e manutenção da massa óssea e prevenção da osteoporose.
- Explicar que adequadas quantidades de vitamina D ou exposição solar auxiliam na absorção de cálcio.
- Orientar para deixar intervalo de 1 a 2 horas para ingestão de outros medicamentos.
- Orientar para evitar uso concomitante a alimentos ricos em fibras, álcool, fumo ou cafeína.

Aspectos farmacêuticos ⁷

- Estocar em temperatura entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado, exceto se as especificações do fabricante forem diferentes.

CLORIDRATO DE HIDROXOCOBALAMINA

Liziane Maahs Flores

Na Rename 2006: itens 11 e 14.1

Sinonímia^{5, 6}

- Vitamina B₁₂.

Apresentação

- Solução injetável de 1mg/mL.

Indicação ^{1, 4, 5, 7}

- Anemia megaloblástica na deficiência de vitamina B₁₂ (anemia perniciosa).

Contra-indicações ^{4, 7}

- Hipersensibilidade a cobalto ou outras cobalaminas.

- Atrofia hereditária do nervo óptico.

Precauções ^{2, 3, 4, 5, 7}

- O fármaco não deve ser administrado antes de diagnóstico estabelecido de deficiência de vitamina B₁₂.
- Evitar uso em prematuros.
- Não se recomenda uso prolongado em crianças.
- Risco aumentado de fotossensibilidade com uso de hidroxocobalamina. Usar protetor solar.
- Pode aumentar substancialmente a pressão sangüínea.
- Monitorar níveis de potássio sérico durante as primeiras 48 horas. A reposição do eletrólito, por vezes, é necessária.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2, 3, 4, 5, 7}

Adultos

Anemia megaloblástica sem comprometimento neurológico

- 1 mg, por via intramuscular, 3 vezes na semana, por 2 semanas; a seguir, 1 mg, a cada 3 meses.

Anemia megaloblástica com comprometimento neurológico

- 1 mg, em dias alternados, até remissão; então, 1 mg a cada 2 meses.

Crianças

Anemia megaloblástica sem comprometimento neurológico

- 0,025-1 mg, 3 vezes na semana, por 2 semanas; então, 0,025 mg, 1 vez por semana, até exame de sangue normal; depois, 1 mg a cada 3 meses.

Anemia megaloblástica com comprometimento neurológico

- 1 mg, em dias alternados, até remissão; então, 1 mg a cada 2 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 7}

- Tempo para pico de concentração: 2 horas.
- Duração de efeito: 1-3 meses, após dose única ou 6 meses a 5 anos, após múltiplas doses.
- Meia-vida de eliminação: 26 a 31 horas.
- Metabolismo: fígado (90%).
- Excreção: renal (60%-70%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 3, 5}

- Aumento transitório na pressão sangüínea (18%-28%).
- Eritema (94%-100%) *rash* (20%-44%), prurido e reações no local da injeção (6%-39%).
- Náusea (6%-11%).
- Cefaléia (6%-33%).
- Coloração avermelhada na urina (100%).
- Anafilaxia, angioedema, desenvolvimento de anticorpos, febre.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 3, 4, 7}

- Redução de efeito de hidroxocobalamina: cloranfenicol, álcool, aminossalicilatos, colchicina, cimetidina, ranitidina, omeprazol, aminoglicosídeos, anticonvulsivantes e preparados de liberação lenta de potássio.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para adotar na dieta ou aumentar a ingestão de carnes, peixes, frutos do mar, gema de ovos e produtos lácteos (leites e queijos fermentados).

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6, 7}

- Armazenar o medicamento à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e descartar a solução reconstituída não utilizada em até 6 horas. Não congelar.
- Incompatibilidade com: ácido ascórbico, diazepam, dobutamina, dopamina, fentanila, nitrito de sódio, nitroglicerina, pentobarbital, propofol, tiosulfato de sódio, tiopental.

- Compatibilidade com: cloreto de sódio a 0,9%, glicose a 5% e Ringer lactato.
- A diluição deve chegar à concentração de 2,5 g/100 mL.

CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

Liziane Maahs Flores

Na Rename 2006: item 11

Sinonímia^{3, 5, 7}

- Vitamina B₆.

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicações^{1, 5, 7}

- Profilaxia e tratamento de deficiência de piridoxina.
- Prevenção de neurite periférica induzida por fármacos.
- Tratamento da síndrome de dependência a piridoxina.

Contra-indicação³

- Hipersensibilidade à piridoxina.

Precauções^{5, 7}

- Pode ocorrer ataxia e neurite sensorial com uso prolongado de doses de 50 mg a 2 g.
- Inibe a liberação de prolactina.
- Dependência e síndrome de retirada têm ocorrido em adultos recebendo cerca de 200 mg/dia.
- Categoria de risco na gravidez: A e C (dose superior a dietética recomendada) (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 3, 5, 7}

Adultos

Deficiência de piridoxina

- Profilaxia: em gravidez e lactação, 1,5-2,5 mg/dia.
- Tratamento: 25 a 50 mg, via oral, 3 vezes/dia.

Prevenção de neurite periférica induzida por fármacos

- 50 mg, 3 vezes ao dia.

Tratamento da síndrome de dependência a piridoxina

- 10-250 mg/dia.

Crianças

Deficiência de piridoxina

- Neonatos: 50-100 mg/dia.
- Lactentes: 2-15 mg/dia.
- Crianças: 10-250 mg/dia.

Prevenção de neurite periférica induzida por fármacos

- Neonatos: 5-10 mg, diariamente.
- Crianças de 1 mês a 12 anos: 5-10 mg/dia.

Tratamento da síndrome de dependência a piridoxina

- 10-250 mg/dia.

Ajuste de dose em:

- insuficiência renal crônica: dose suplementar de 5 mg/dia.
- hemodiálise: dose suplementar de 10 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 7}

- Pico de concentração: 1,25 horas.
- Meia-vida de eliminação: 15 a 20 dias.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (35-63%).
- É removível por hemodiálise.

Efeitos adversos ^{1, 3, 5, 7}

- Ocorrem em menos de 1%.
- Ácido fólico sérico diminuído.
- Reações alérgicas (fotosensibilidade).
- Cefaléia, insônia.
- Enzimas hepáticas aumentadas, náusea.
- Parestesia.
- Diminuição da lactação.
- Neuropatia periférica relacionada a altas doses administradas por longos períodos de tempo.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 3, 4, 5, 7}

- Piridoxina diminui efeito de: levodopa, fenobarbital e fenitoína. No caso de levodopa, redução do efeito ocorre quando há administração sem o inibidor da dopa-descarboxilase.

Orientações aos pacientes ^{5, 7}

- Orientar para adotar na dieta ou aumentar a ingestão de carnes, legumes e cereais, que são ricos em piridoxina.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 7}

- Deve ser armazenada em recipientes herméticos, à temperatura de até 30 °C e protegida da luz.

CLORIDRATO DE TIAMINA E PALMITATO DE TIAMINA

Liziane Maahs Flores

Na Rename 2006: item 11**Sinonímia** ^{1, 2, 3, 6, 7, 9, 13}

- Vitamina B₁.

Apresentações

- Cloridrato de tiamina – Comprimido de 300 mg.
- Palmitato de tiamina – Solução injetável 100.000 UI/mL.

Indicações ^{1, 6, 7, 9, 13}

- Prevenção e tratamento de deficiência da tiamina: pelagra, encefalopatia de Wernicke, neuropatia periférica em alcoolistas.
- Distúrbios genéticos metabólicos.

Contra-indicações ^{7, 9, 13}

- Hipersensibilidade a tiamina ou qualquer componente da formulação.

Precauções ^{1, 2, 3, 6, 7, 9, 13}

- Reservar a via parenteral para casos de coma ou hipotermia de etiologia desconhecida, pois reações anafiláticas podem ocorrer durante ou imediatamente após administração intravenosa ou intramuscular.
- Aplicar injeções intravenosas lentamente (em torno de 10 minutos) e manter recursos para o tratamento de anafilaxia no local de administração.
- Realizar teste intradérmico antes da administração parenteral de doses usuais de tiamina em pacientes com suspeita de sensibilidade à tiamina.
- Pacientes com deficiência nutricional de tiamina podem apresentar ataques repentinos ou agravamento da encefalopatia de Wernicke quando glicose é administrada. Em caso de suspeita de deficiência de tiamina, administrá-la antes ou durante a infusão de fluidos contendo dextrose.
- Nefropatia (ver apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez: A e C (quando a dose ultrapassar a recomendada).

Esquemas de administração ^{1, 3, 6, 7, 9, 13}

- Observação: 100.000 UI/mL = 100 mg/mL; 1 mg = 2.000 UI.

Adultos

Deficiência de tiamina

- Prevenção: 1 a 1,2 mg/dia, por via oral.

Gestantes e nutrizes: 1,4 mg/dia, por via oral

- Tratamento: 5 a 30 mg/dia, por via oral, em dose única ou dividida em 3 vezes, por um mês.
- Encefalopatia de Wernicke: 100 mg, por via intravenosa; após, 50 a 100 mg/dia, por vias intravenosa ou intramuscular, até que se restabeleça a dieta oral.

Crianças

Deficiência de tiamina

- Prevenção: 10 a 50 mg/dia, por via oral, por 2 semanas; após, 5 a 10 mg/dia, por via oral, em 1 mês.
- Tratamento: crianças: 10 a 25 mg/dia.

Distúrbios genéticos metabólicos

- neonatos: 50 a 200 mg/dia, por vias oral ou intravenosa.
- 1 mês a 12 anos: 100 a 300 mg/dia por vias oral ou intravenosa.
- doença da urina do xarope de bordo: 5 mg/kg/dia, por vias oral ou intravenosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{6, 7, 9, 13}

- Absorção oral máxima: 8 a 15 mg/dia.
- Metabolização: hepática.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{3, 6, 7, 9, 13}

- Reações de hipersensibilidade à injeção (choque anafilático).
- Angioedema, *rash* (menos de 1%).
- Parestesia, sensação de ardor (menos de 1%).
- Colapso cardiovascular e morte, principalmente após repetidas administrações intravenosas.

Interações medicamentosas ^{7, 13}

Interações medicamentosas não são relatadas.

Orientações aos pacientes ^{6, 7, 9, 13}

- Ensinar que a vitamina B1 pode ser encontrada em vegetais frescos, carnes e grãos.
- Alertar que bebidas alcoólicas podem diminuir a absorção de vitamina B1.
- Orientar para ingestão às refeições, de modo a aumentar a absorção.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 7, 13}

- Armazenar à temperatura entre 15-30 °C e com proteção de luz.
- É instável em soluções neutras ou alcalinas.
- A estabilidade das soluções é de aproximadamente 100 dias.
- Incompatibilidades: agentes oxidantes e redutores, bicarbonato, carboidratos, citratos, eritromicina, metoexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiopental.
- Em soluções com sulfitos e bissulfitos se torna rapidamente inativo.
- Coloração azulada indica oxidação, sendo aconselhável o descarte da solução.

FLUORETO DE SÓDIO

Liziane Maahs Flores

Na Rename 2006: item 11

Sinonímia⁵

- Flúor.

Apresentação

- Solução bucal 2 mg/mL (0,2%).

Indicações^{1, 4-6}

- Profilaxia da cárie dental.
- Hipersensibilidade dentinária.

Contra-indicações⁴

- Hipersensibilidade a fluoreto, tartrazina ou qualquer componente da fórmula.
- Crianças com menos de 6 anos.
- Fluoretação da água acima de 0,7 ppm (partes por milhão).
- Dieta pobre em sódio.

Precauções^{4, 5}

- Não exceder a dose recomendada.
- Não deglutir a solução bucal.
- Recomenda-se limpeza das superfícies dentárias previamente às aplicações, para maior contato do composto fluoretado com os dentes.
- Crianças devem ser supervisionadas durante o uso de fluoreto tópico.
- Uso excessivo ou prolongado pode causar fluorose dos dentes e alterações ósseas em crianças.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez: não estabelecida (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 433}**Adultos e crianças acima de 6 anos**

- Recomendam-se bochechos diários para pacientes com risco de cárie e aqueles que utilizam braquetes ortodônticos. Soluções com concentrações 0,2% (920 ppm) são indicadas para uso semanal em pacientes com alta atividade de cárie ou hipersensibilidade dentinária. Em pacientes com hipossalivação, irradiados de cabeça e pescoço, a concentração de 0,2% pode ser utilizada diariamente. Bochechos diários trazem maior benefício na redução de cáries do que usos semanal e quinzenal. Esse método pode somar-se a tratamento de quatro aplicações de flúor gel ou de clorexidina em pacientes com alta atividade cariogênica e com sensibilidade dentinária até que as lesões sejam inativadas ou a sensibilidade, reduzida. A quantidade de solução recomendada é de 10 mL (1 colher das de sopa) durante 1 minuto, preferencialmente antes de dormir, para que o flúor permaneça mais tempo na boca.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Não deve haver absorção sistêmica na aplicação tópica por bochechos.

Efeitos adversos^{1, 3-6, 433}

- Distúrbios na formação do tecido dentário (fluorose dentária) e modificações em qualidade e quantidade de osso formado (osteofluorose) se houver consumo crônico de altas quantidades.
- Coloração dos dentes.
- *Rash*.
- Náusea, vômito.

Interações medicamentosas^{2, 4, 6}

- Associação de bochechos de fluoreto aos de clorexidina a 0,12% em programas de prevenção de cáries em mulheres grávidas diminui o nível salivar de *S. mutans* e retarda a colonização dessas bactérias nos conceptos por 4 meses.
- Diminuição de efeito do fluoreto em presença de produtos contendo cálcio, magnésio e alumínio.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para não comer, beber ou escovar os dentes durante 30 minutos após a utilização da solução.
- Orientar para adotar o período da noite, antes de dormir, para fazer os bochechos.
- Orientar para não utilizar outros fármacos (sais de cálcio, hidróxido de alumínio) ou alimentos ricos em cálcio (leite, queijo, iogurte) no mínimo 2 horas antes e 2 horas após a administração do flúor.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Armazenar o fluoreto de sódio em recipiente hermético, em temperatura entre 15 e 30 °C.
- Observar o prazo de validade indicado pelo fabricante.

PALMITATO DE RETINOL

Liziane Maahs Flores

Na Rename 2006: item 11

Sinonímia ^{1, 2, 3, 5, 7, 13}

- Vitamina A.

Apresentações

- Cápsula 200.000 UI.
- Solução oleosa 150.000 UI/mL.

Indicações ^{1, 3, 7, 13}

- Deficiência de vitamina A.
- Suplementação em crianças com sarampo e suas complicações.

Contra-indicações ^{5, 7, 13}

- Hipersensibilidade à vitamina A ou outros componentes da fórmula.
- Hipervitaminose A.
- Gravidez.
- Síndrome de má absorção (via oral).

Precauções ^{1, 2, 3, 5, 7, 13}

- A ingestão de quantidade excessiva pode produzir hipervitaminose A, principalmente em crianças.
- Insuficiência renal crônica (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3, 5, 7, 13}

- Observação: 1 UI de vitamina A = 0,3 microgramas de retinol; 1 mg = 3333 unidades.

Adultos

Deficiência de vitamina A

- 50.000 a 100.000 UI/dia, por via oral, por 1-7 dias; após, 5.000 a 75.000 UI/dia, por várias semanas.

Crianças

Deficiência de vitamina A

- menos de 1 ano: 5.000 UI/kg/dia, por via oral, em uma dose por dia, durante ou após as refeições.
- 1-8 anos: 5.000-10.000 UI/kg/dia, por via oral, em uma dose diária, durante 5 dias ou até melhora do quadro.
- mais de 8 anos: 500.000 UI/dia, por via oral, em uma dose diária, durante 3 dias, passando para 50.000 UI/dia durante 14 dias e depois, 10.000-20.000 UI/dia, durante 2 meses.

Suplementação em crianças com sarampo e suas complicações

- 6 meses a 1 ano: 100.000 UI, por via oral, em dose única, repetindo no dia seguinte e quatro semanas após.
- Crianças com mais de 1 ano: 200.000 UI, por via oral, em dose única, repetindo no dia seguinte e quatro semanas após.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 7, 13}

- Absorção depende dos lipídios da dieta.
- Pico plasmático: 4-5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fezes.

Efeitos adversos ^{1, 3, 5, 7, 13}

- A hipervitaminose A ocorre de 1% a 10%.
- Irritabilidade, cefaléia, letargia, indisposição, pressão intracraniana aumentada.
- Perda de peso, pele seca ou rachada, alopecia ou cabelos secos.
- Hepatoesplenomegalia, icterícia, hipercalcemia, fosfatase alcalina aumentada.
- Leucopenia.
- Dores ósseas, fechamento prematuro das epífises.
- Hipomenorréia.
- Edema.
- A suspensão do tratamento causa regressão da maioria dos sintomas dentro de poucas semanas.

Interações medicamentosas ^{2, 4, 7, 13}

- Com minociclina: aumento do risco de hipertensão intracraniana benigna.
- Com anticoagulantes (heparina, varfarina, dicumarol, femprocumona, clopidogrel) aumento do risco de sangramento.
- Com retinóides (bexaroteno, acitretina, isotretinoína e tretinoína): aumenta o risco de hipervitaminose A e toxicidade retinóide.

Orientações aos pacientes ^{3, 5, 7, 13}

- Alertar para adotar na dieta leite, fígado, frutas e verduras, que são ricos em retinol.
- Orientar para notificar se surgirem reações adversas com o uso da vitamina.
- Alertar para notificar se houver gravidez.

Aspectos farmacêuticos ^{7, 13}

- Armazenar em recipientes herméticos, preferencialmente em atmosfera de gás inerte, protegida da luz, em temperatura entre 15-30 °C.

SULFATO DE MAGNÉSIO

(ver página 481)

SULFATO FERROSO

Caroline Batista Franco Ribeiro

Na Rename 2006: itens 11 e 14.1

Apresentações

- Comprimido de 40 mg de Fe⁺⁺.
- Solução oral 25 mg de Fe⁺⁺/mL.

Indicações¹⁻⁶

- Profilaxia em estados de deficiência de ferro (em situações de aumento da demanda, como gravidez, lactação, fases de crescimento rápido, recém-nascidos com baixo peso e lactentes alimentados com fórmulas lácteas).

- Tratamento de anemia ferropriva (conseqüente a sangramentos agudos ou crônicos em hipermenorréia, metrorragia, hematúria, hemoglobinúria, hemossiderose, hemoptise, epistaxes recorrentes, traumatismos e sangramento secundário a esofagite de refluxo, úlcera péptica, gastrite, neoplasias e parasitoses).
- Tratamento de anemia ferropriva (devida à má-absorção que ocorre em doença celíaca, gastrectomia, anemia perniciosa com atrofia gástrica, doença inflamatória crônica e, menos freqüentemente, por déficit dietético).

Contra-indicações¹⁻⁶

- Hemossiderose, hemocromatose, hemoglobinopatias.
- Anemias não associadas à deficiência de ferro.
- Pacientes submetidos a repetidas transfusões sanguíneas.
- Ferroterapia parenteral.
- Hipersensibilidade ao ferro.
- Sobrecarga de ferro no organismo.
- Porfíria cutânea tardia.

Precauções^{1, 4-6}

- Não deve ser administrado por mais de seis meses.
- Cautela em pacientes com úlcera péptica, enterite regional, colite ulcerativa, estreitamento intestinal, diverticulose.
- Redução da função hepática, insuficiência renal crônica, doença de Hodgkin, artrite reumatóide e alcoolismo são condições que levam a acúmulo de ferro.
- Sulfato ferroso pode causar resultados falso-negativos em testes com glicose oxidase.
- Monitorizar concentrações plasmáticas de ferritina e ferro para reconhecer e prevenir a hemossiderose.
- Sobredosagem de ferro em crianças é mais comum do que em adultos, usualmente acidental e podendo causar efeitos tóxicos.
- Idosos podem requerer doses orais maiores de ferro para corrigir anemia.

Esquemas de administração^{1-3, 5}

Adultos

Profilaxia em situações que podem ocasionar deficiência de ferro (exceto gravidez)

- 200 mg (equivalente a 40 mg de ferro elementar), uma ou duas vezes ao dia.

Suplementação de ferro na gravidez

- 25 mg/dia são eficazes na prevenção da deficiência de ferro em 80-90% das gestantes.

Tratamento de anemia ferropriva

- 180 mg/dia de ferro elementar, por via oral, divididos em 3 a 4 tomadas diárias.
- Após serem atingidos os níveis normais de hemoglobina, o tratamento deve ser continuado por mais 3 meses para repor o estoque de ferro do organismo.

Tratamento de anemia ferropriva (em pacientes em uso de eritropoietina e submetidos a hemodiálise)

- Iniciar com dose oral de pelo menos 200 mg de ferro elementar por dia, divididos em duas ou três doses.
- Se não forem atingidos níveis de saturação de transferrina (pelo menos 20%) e valores apropriados de ferritina sérica (pelo menos 100 nanogramas/mL), hemoglobina (11 a 12 g/dL) e hematócrito (33 a 36%), recomenda-se administração de ferro intravenoso.

Adolescentes

Suplementação de ferro na gravidez

- 25 mg/dia são eficazes na prevenção da deficiência de ferro em 80-90% das gestantes.

Tratamento de anemia ferropriva

- 50-60 mg de ferro elementar, por via oral, 1-2 vezes por semana, durante 12 semanas.

Crianças

Profilaxia em situações que podem ocasionar deficiência de ferro

- Maiores de 5 anos: 2 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 30 mg), por via oral.
- Menores de 5 anos: 30 mg/dia de ferro elementar, por via oral.
- Prematuros: dose inicial, 2 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 15 mg), por via oral, divididos em 1-3 doses. Após, 1 mg/kg/dia.
- Lactentes: 1-2 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 15 mg), por via oral, divididos em 1-3 doses.

Tratamento de anemia ferropriva

- Prematuros: 2-4 mg/kg/dia de ferro elementar (máximo de 15 mg), por via oral, divididos em 3 doses.
- Lactentes e crianças: 3-6 mg/kg/dia de ferro elementar, por via oral, divididos em 1-3 doses.
- A suplementação de ferro também pode ser requerida para produzir resposta ótima à eritropoietina em crianças deficientes de ferro com insuficiência renal crônica ou em crianças prematuras.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{1, 2, 4-6}

- Sais ferrosos são melhor absorvidos do que sais férricos.
- O ferro é irregularmente e incompletamente absorvido no trato gastrointestinal; a secreção ácida do estômago auxilia a absorção; a porcentagem de absorção é afetada por forma do sal, quantidade administrada, esquema de administração, tamanho do estoque de ferro do organismo e estado de deficiência de ferro (a absorção chega a 25%).
- Apesar de as preparações de ferro serem mais bem absorvidas no estômago vazio, podem ser administradas após as refeições para reduzir efeitos adversos gastrointestinais.
- Estimuladores da absorção de ferro não-heme presentes na dieta são: carnes e outros tecidos animais (proteínas contendo cisteína) e ácido ascórbico (vitamina C).
- Inibidores da absorção de ferro não-heme presentes na dieta são: ácido fítico (grãos não refinados e soja), polifenóis (chá, café, cacau, vinho tinto), cálcio, fósforo e certas proteínas (de soja, albumina de ovo e caseína).
- A ingestão de ferro à noite aumenta sua absorção.
- Absorção oral de ferro é pobre em pacientes em diálise peritoneal contínua.
- Latência: resposta hematológica aparece em 2 semanas, aumentando a produção de hemoglobina em torno de 2 g/dL nas primeiras 3 semanas de tratamento.
- Tempo para o pico de concentração plasmática (via oral): 2 horas.
- O ferro é estocado como ferritina ou hemossiderina, primariamente em hepatócitos e no sistema retículo endotelial, com algum armazenamento no músculo.
- Meia-vida: 6 horas.
- Apenas quantidade muito pequena de ferro é excretada; a conservação do ferro corporal e a falta de um mecanismo excretor para o excesso de ferro são as causas para a sobrecarga corporal do mineral quando há dose excessiva na terapia ou repetidas transfusões sanguíneas.

Efeitos adversos^{1, 2, 4, 5}

- Constipação (principalmente em idosos), fezes escuras, náusea (frequente).
- Diarréia, dor epigástrica, irritação gastrointestinal, pirose.
- Hemossiderose (em terapia prolongada ou administração excessiva).
- Soluções orais podem causar manchas nos dentes.
- Nota: Se ocorrerem efeitos adversos, estes podem ser diminuídos por meio de redução da dose, substituição por outro sal de ferro com menor conteúdo de ferro elementar, aumento gradual da dose diária e administração do medicamento com alimento.

Interações medicamentosas^{1, 2, 5}

- Ferro reduz efeitos de: zinco, micofenolato de mofetila, levodopa, metildopa, fluorquinolonas, penicilamina, doxiciclina, minociclina e tetraciclina.
- Uso concomitante de omeprazol e ferro pode reduzir a biodisponibilidade do ferro não-heme.
- Uso concomitante de levotiroxina e ferro pode resultar em hipotireoidismo.
- A ingestão concomitante de derivados do leite, assim como de sais de cálcio e de magnésio, diminui a biodisponibilidade do ferro.
- Ácido ascórbico aumenta a absorção de ferro.
- Antiácidos e alimentos que contêm ácido fítico diminuem a absorção de ferro.

Orientações aos pacientes^{1, 2, 4}

- Estimular a adoção na dieta de carne vermelha magra, frango, peru e peixe.
- Reforçar cuidados em situações de hemocromatose, hemossiderose, hemoglobinopatias, outras condições anêmicas, repetidas transfusões sanguíneas, úlcera péptica, colite ulcerativa, entre outros.
- Orientar para ingerir o sulfato ferroso com estômago vazio, 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições para aumentar a absorção do ferro.
- Orientar para a preferência da ingestão após as refeições se houver necessidade de reduzir efeitos adversos gastrointestinais.
- Orientar para ingerir com 250 mL de água ou suco de fruta ou com 120 mL para crianças.
- Ensinar que as preparações líquidas contendo sais de ferro devem ser bem diluídas em água e, se possível, tomadas através de um canudinho para prevenir manchas nos dentes.
- Alertar que o sulfato ferroso não deve ser administrado por mais de 6 meses.
- Alertar para notificar se surgirem efeitos tóxicos ou suspeita de envenenamento.
- Alertar sobre a possível ocorrência de escurecimento das fezes.

Aspectos farmacêuticos^{2, 4}

- Solução oral e comprimido: manter à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, em um recipiente bem fechado. Não congelar a solução.
- Incompatibilidades: dopamina, ácido fólico (formação de precipitado), morfina, fentolamina, plicamicina, polimixina B, prometazina (os íons de ferro aceleram a degradação de prometazina) e tiamina.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *WHO model formulary 2006*. Geneva: WHO; 2006. Available from: <<http://mednet3.who.int/EMLib/modelFormulary/modelFormulary.asp>>.
2. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 54th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <<http://www.bnf.org>>.
3. British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. *British National Formulary for Children*. London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing and RCPCH Publications; 2007.
4. Klasco RK, editor. USP DI Drug Information for Health Care Professional [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
5. Klasco RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available form: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
6. Klasco RK, editor. *Martindale: the extra pharmacopoeia*. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
7. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. *Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002*. Rio de Janeiro: ENSP; 2002. [CD-rom]
8. Wannmacher L, Bermudez JAZ, Reis, ALA, Osorio-de-Castro CGS, Pepe VLE, Luiza VL, Bonfim J R.A, Silver LD, Marín N. *Formulário Terapêutico Nacional*. Rio de Janeiro : ENSP; 2000. [mimeo]
9. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook 2005-2006*. Hudson: Lexi-Comp; 2005.
10. Tatro DS, editor. *Drug Interaction Facts 2005: the authority on drug interactions*. St. Louis: Facts & Comparisons; 2005.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yafee SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005.
12. Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs*. 14th. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000.
13. McEvoy GK, editor. *AHFS Drug information*. Bethesda, MD: ASHP; 2006.
14. Evers AS, Crowder CM, Balsler JR. General anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 341-68.
15. Moraes RS, Fuchs FD. Oxiênio. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 760-8.
16. Westrin P. Intravenous anaesthesia in paediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(suppl 114): 50-1.
17. McQueen AL, Baroletti AS. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1614-9.
18. Dodds C. General anaesthesia. Practical recommendations and recent advances. *Drugs* 1999; 58(3): 453-67.
19. Nakayama S, Furukawa H, Yanai H. Propofol reduces the incidence of emergence agitation in preschool-aged children as well as in school-aged children: a comparison with sevoflurane. *J Anesth* 2007; 21(1): 19-23.
20. Bloomstone JA. Propofol: A Novel Treatment for Breaking Migraine Headache. *Am Soc Anesth* 2007; 106 (2): 405-6. [Letter]
21. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, Herr DL, Chappell ET, Rosner MJ et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blind pilot trial. *J Neurosurg* 1999; 90: 1042-52.
22. Fragen RJ, Avram MJ. Barbiturates. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 209-27.

Referências

23. Walker K J, Smith A F, Pittaway A J. Premedication for anxiety in adult day surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
24. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 228-72.
25. Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 369-86.
26. Requa-Clark BS. Local anesthetics. In: Requa-Clark B. *Applied pharmacology for the dental hygienist*. 4th. ed. St. Louis: Mosby; 2000: 213-35.
27. Strichartz GR, Berde CB. Local anesthetics. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6th. ed. Philadelphia: Elsevier; Churchill Livingstone; 2005: 573-603.
28. Naftalin LW, Yagiela JA. Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent Clin N Am* 2002; 46: 733-46.
29. Neal JM. Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: neurotoxicity and neural blood flow. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28(2):124-34.
30. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 491-521.
31. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally. *Anesth Analg* 1999; 88:797-809.
32. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
33. Ferreira MBC. Anestésicos locais. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 205-27.
34. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 412-90.
35. Meakin GH. Muscle relaxants in paediatric day case surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18 (Suppl 23): 47-52.
36. Sparr HJ. Choice of the muscle relaxant for rapid-sequence induction. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18 (suppl 23):71-6.
37. Perry J, Lee J, Wells G. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
38. Ferreira MBC. Relaxantes musculares periféricos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 186-204.
39. Taylor P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 217-36.
40. Khuenl-Brady KS, Reitsstatter B, Schlager A, Schreithofer D, Luger T, Seyr M, et al. Long-term administration of pancuronium and pipercuronium in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1994; 78: 1082-6.
41. Murray MJ, Coursin DB, Scuderi PE, Kamath G, Prough DS, Howard DM, Abou-Donia MA. Double-blind, randomized, multicenter study of doxacurium vs. pancuronium in intensive care unit patients who require neuromuscular-blocking agents. *Crit Care Med* 1995; 23: 450-8.
42. Gales BJ, Gales MA. Pyridostigmine in the treatment of orthostatic intolerance. *Ann Pharmacother* 2007; 41(2):314-8.
43. Cools F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.

44. Oxford league table of analgesics in acute pain. Oxford: Bandolier, 2007. [Cited 2007 Jul 06]. Available from: <<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>>.
45. Wannmacher L. Analgésicos não-opioides. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 205-13.
46. WANNMACHER, Lenita ; FERREIRA, M. B. C. . Febre: mitos que determinam condutas. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, 2004; 1(9):1-6.
47. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2007. Oxford: Update Software.
48. Eiland LS, Berger BA. Pediatric OTC medications. Part III: fever. *US Pharmacist* 2003; 28 (12). [Cited 2007 Jun 17]. Available from: <<http://www.unb.br/fs/farmacologiaclinica/analgesicosantipireticosetratamentodaenxaquecalenita.pdf>>.
49. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics* 2000; 105: 1009-12.
50. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005: 224-7.
51. Prescott LF. Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction? *Am J Ther* 2000; 7: 99-114.
52. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents: pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 671-715.
53. Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review. *Am J Ther* 2000; 7 (2):123-34.
54. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs* 2000; 2:223-38.
55. Tréluyer JM, Tonnelier S, d'Athis P, Leclerc B, Jolivet-Landron I, Pons G. Antipyretic efficacy of an initial 30 mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15 mg/kg maintenance dose. *Pediatrics* 2001; 108:73.
56. Averbuch M, Katzper M. Severity of baseline pain and degree of analgesia in the third molar post-extraction dental pain model. *Anesth Analg* 2003; 97 (1):163-7.
57. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6.
58. Bjornsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55 (4):405-12.
59. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 280-4.
60. Wannmacher L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? In: OPAS. *Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, 2005;2(5):1-7.
61. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
62. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrrone for acute renal colic pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
63. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, Campos S, Barragan S, De Leon Gonzalez M, Kesselring GL; Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyrrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr*, (Phila) 2001; 40 (6):313-24.

Referências

64. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, Romand JA. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 2004; 30:401-7.
65. Oborilova A, Mayer J, Pospisil Z, Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 608-15.
66. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60(11):821-9.
67. Schonhofer PS. Dipyron (Metamizol): Restored to Good Reputate? *Internistische Praxis* 1999; 39: 184 -5. Available from: <http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html>.
68. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 1996; 7:533-5.
69. Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, et al. Metamizol (dipyron, opalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119 (2):176-9.
70. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico da Anvisa. [Citado 2007 jul. 11]. Disponível em: <<http://bulario.bvs.br>>.
71. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 547-90.
72. Ferreira MBC, Hidalgo MPL, Caumo W. Analgésicos Opióides. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 214-30.
73. Maxwell SRJ, Bateman DN. Choice of opioid analgesics in postoperative care. *Lancet* 2007; 369 (9578): 2000. [Letter]
74. Kosinski M, Janagap C, Gajria K, Schein J, Freedman J. Pain relief and pain-related sleep disturbance with extended-release tramadol in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2007; Jun 1, 23(7):1615-26.
75. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
76. Wannmacher L, Ferreira MBC. Enxaqueca: Mal Antigo Com Roupagem Nova. In: OPAS. *Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, 2004;1(8):1-7.
77. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Drug therapy: migraine – current understanding and treatment. *New Engl J Med* 2002; 346: 257-70.
78. Morillo LE. Migraine headache. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 May 2004 (based on August 2003 search)
79. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111: 54-63.
80. Morey SS. Guidelines on migraine: Part 5. Recommendations for specific prophylactic drugs. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2535-9.
81. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric Migraine: pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2007 Jun 5.
82. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3486-92.
83. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55:210-7.
84. Moore A, Mcquay H. Migraine special issue. *Bandolier Extra: Evidence-based health care*. January 2002:1-12.
85. Pharmacological prevention of migraine: to be considered case by case. *Prescrire Int* 2006; 15 (85):184-8.
86. Food and Drug Administration's Pregnancy Category. In: DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX;

- 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available form: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
87. UpToDate online [Internet] version 15.3. Propranolol. In: UpToDate, Rose BD editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.uptodate.com/wald/content/search.do?search = propranolol&searchOffset = 0&source = MISSPELL>>.
 88. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 713-66.
 89. Wannmacher L, Ferreira MBC. Antiinflamatórios não-esteróides. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 296-305.
 90. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al, for the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
 91. Bombardier C, Laine C, Reicin A, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
 92. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619-23.
 93. Garner SE, Fidan DD, Frankish RR, Judd MG, Shea BJ, Towheed TE, Tugwell P, Wells G. Celecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
 94. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. *Butll Groc* 2002; 15: 13-5.
 95. Singh D. Merck withdraws arthritis drug worldwide. *BMJ* 2004; 329: 816.
 96. Toxicidad de los inhibidores de la COX-2: celecoxib y rofecoxib. *Butll Groc* 2000; 13:8-10.
 97. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333-8.
 98. Gotsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 May 2006 (based on December 2006 search)
 99. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005:521-7.
 100. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, 2004;2(1):1-6.
 101. Wannmacher L. Antiinflamatórios não esteróides. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 254-60.
 102. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005: 509.
 103. Edwards JE, Oldman A, Smith L, Collins SL, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral aspirin for acute pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
 104. Mehta DK, Ryan RSM, Hill S, eds. *WHO Model Formulary 2006*. Geneva: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Department of Medicines Policy and Standards, WHO; 2007.
 105. Wannmacher L. Antiinflamatórios. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 261-9.
 106. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the*

Referências

- pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 1587-612.
107. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005: 405.
 108. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005:364.
 109. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
 110. McNamara M, Bottoms S. The incidence of respiratory distress syndrome does not increase when preterm delivery occurs greater than 7 days after steroid administration. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998; 38:8-10.
 111. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278:925-31.
 112. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
 113. Ausejo M, Saenz A, Pham B, et al. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 595-600.
 114. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998; 316: 811-8.
 115. Van Everdingen AA, Jacobs JWG, Van Reesema DRS, et al. Low-dose prednisolone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side-effects. *Ann Intern Med* 2002; 136:1-12.
 116. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005: 406.
 117. Bellamy R. Pneumocystis pneumonia in people with HIV. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [Cited 2007 May 25]. Available from: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/hiv/2501/2501.jsp>>.
 118. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Asthma. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [Cited 2007 May 25]. Available from: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501.jsp>>.
 119. Nicholas R, Chataway J. Multiple sclerosis. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/nud/1202/1202_I2.jsp>.
 120. Walker-Bone K, Fallow S. Rheumatoid arthritis. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1124/1124_I19.jsp>.
 121. Choy EHS, Smith C, Doré CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology* 2005; 44 (11):1414-21.
 122. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
 123. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
 124. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.

125. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
126. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, Homik JJEH, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
127. Klasco RK, ed. USP DI Advice for Patients [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available form: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
128. Klasco RK, editor. USP DI. Advice for the Patients [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2007 May 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
129. Underwood M. Gout. In: *BMJ Clinical Evidence*, 2007. Web publication date: 01 Feb 2007 (base don June 2006 search) [Cited 2007 Jul 07]
130. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
131. Pascual E, Sivera F. Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(2):122-7.
132. Lubianca Neto JF. Antialérgicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:329-40.
133. Pinheiro RM, Wannmacher L. Farmacologia dos autacóides. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007:129-44.
134. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *New Engl J Med* 2004; 351:2203-17.
135. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 53th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <<http://www.bnf.org>>.
136. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. *Fundamentos farmacológico-clínicos dos medicamentos de uso corrente*. Rio de Janeiro: ENSP; 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM>.
137. Stelmach R, do Patrocínio T Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128 (5):3140-7.
138. UpToDate online [Internet] version 15.3. Epinephrine. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=epinephrine&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
139. Fuchs FD. Princípios gerais do uso de antimicrobianos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:342-9.
140. Del Mar C. Sore throats and antibiotics. *BMJ* 2000; 320: 130-1.
141. Young JM, Ward JE. General practitioners' use of evidence databases. *Med J Aust* 1999; 170:56-8.
142. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? In: *OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, 2004; 1(4):1-6.
143. Avorn J, Solomon D H. Cultural and Economic Factors that (Mis) Shape Antibiotic Use: The Nonpharmacologic Basis of Therapeutics. *Ann Intern Med* 2000; 133: 128-35.
144. Wenzel R P, Edmond M B. Managing Antibiotic Resistance. *N Engl J Med* 2000; 343:1961-3.
145. Wannmacher L. Antibióticos betalactâmicos. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 280-7.

Referências

146. Fuchs FD. Antibióticos betalactâmicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:360-8.
147. Matsumoto T, Muratani T. Newer carbapenems for urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004, 24 (suppl 1):S35-S38.
148. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *The Selection and Use of Essential Medicines: report of the WHO Expert Committee*, Geneva; 2005. [WHO Technical Report Series; 933:16.]
149. Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KV, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11(2): 93-100.
150. Reese RE, Betts RF. Antibiotic uses. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:1058-61.
151. Reese RE, Betts RF. Principles of Antibiotic Use. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:998-1042.
152. Petri WA. Penicilins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KLL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1127-54.
153. Giordano PA, Elston D, Akinlade BK, Weber K, Notario GF, Busman TA, Cifaldi M, Nilius AM. Cefdinir vs. cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (12): 2419-28.
154. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88.
155. Hoffman B, Page C, Curtis M, Walker M, Sutter M. *Farmacologia integrada*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2004.
156. Erman M, Akova M, Akan H, Korten V, Ferhanoglu B, Koksali I, Cetinkaya Y, Uzun O, Unal S; Febrile Neutropenia Study Group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33 (11): 827-31.
157. Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, McCracken GH Jr, Buchanan GR. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (3):362-9.
158. Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-Marcos R, Maravi-Poma E, Torres-Marti A, Nava J, Martinez-Pellus A, Palomar M, Barcenilla F; Spanish Collaborative Group for the Study of Severe Infections. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001; 27 (3):493-502.
159. Moellering RC, Swartz MN. Drug therapy: The newer cephalosporins. *N Engl J Med* 1976; 294(1):24-8.
160. Machado ARL. Aminoglicosídeos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 377-81.
161. Fonseca AL. *Interações medicamentosas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Epub; 2001. 510p.
162. UpToDate 2007 [Database on the Internet]. Vincristine Sulfate. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.
163. Wannmacher L. Sulfas, trimetoprima-sulfametoxazol e anti-sépticos urinários. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 392-9.
164. Erickson BA, Jang T, Schaeffer AJ. Chronic prostatitis. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Feb 2007 (based on July 2006 search) [Cited 2007 Jul 08]
165. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. *Handbook of antibiotics*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 446-62.

166. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. Brasília, DF; 2005.
167. Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KLL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of the therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1182-7.
168. Fuchs FD. Macrolídeos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:369-72.
169. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
170. World Health Organization. *The Selection and Use of Essential Medicines*. Geneva: WHO Technical Report Series 920; 2004:11.
171. Solomon AW et al. Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. *N Engl J Med* 2004; 351(19):962-70.
172. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353:1236-44.
173. Addy LD, Martin MV. Azithromycin and dentistry – a useful agent? *Br Dent J* 2006; 197(13):141-3.
174. Baciewicz AM, Al-Nimr A, Whelan P. Azithromycin-induced hepatotoxicity. *Am J Med* 2005; 118 (12):1438-9.
175. Tarlow MJ. Macrolides in the management of streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:444-8.
176. Machado ARL. Fluorquinolonas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 382-91.
177. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. Implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289: 885-8.
178. Fuchs FD. Glicopeptídeos, estreptograminas e oxazolidinonas. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 407-10.
179. Susin C, Ferreira MBC. Anaerobicidas. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 298-310.
180. Behar P. Anaerobicidas: Metronidazol, Clindamicina e Lincomicina. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapia racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 400-6.
181. Fuchs FD. Tetraciclínas e cloranfenicol. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:373-6.
182. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts' A practical approach to infectious diseases*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1131-4.
183. Emerson PM, Burton M, Solomon AW, Bailey R, Mabey D. The SAFE strategy for trachoma control: Using operational research for policy, planning and implementation. *Bull World Health Organ* 2006; 84(8):613-9.
184. Brasil. Ministério da Saúde. *Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica*. Elaborado pelo Comitê Técnico-Científico de Assessoramento à Tuberculose e Comitê Assessor para Co-infecção HIV-tuberculose. Brasília, DF: Ministério da Saúde: Fundação Nacional da Saúde, 2002.
185. Souza LCA, editor. *Dicionário de administração de medicamentos na enfermagem* 2005/2006: AME. 4^a ed. Rio de Janeiro: Epub; 2004.
186. Page CS. *Farmacologia integrada*. São Paulo: Manole, 1999.
187. Hopewell PC. Tuberculosis control: how the world has changed since 1990. *Bull WHO* 2002; 80: 427.

Referências

188. Suarez PG, Watt CJ, Alarcon E, Portocarrero J, Zavala D, Canales R, et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive effort in Peru. *J Infect Dis* 2001; 184: 473-8.
189. Khatri GR, Frieden TR. Rapid DOTS expansion in Índia. *Bull WHO* 2002; 80: 457-63.
190. Wannmacher L. Antituberculosos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 411-9.
191. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcântara F, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348:119-28.
192. Ziganshina L, Garner P. Tuberculosis. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Sep 2006 (based on July 2005 search).
193. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
194. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica para Co-infecção HIV-tuberculose*. Brasília, DF; 2002.
195. Wannmacher L. Antituberculosos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapia racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:392-9.
196. BRASIL. Ministério da Saúde. II Consenso brasileiro de tuberculose. Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. *J Bras Pneumol* 2004; 30(supl.1):1-55.
197. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 5ª ed. Brasília, DF: FUNASA, 2002.
198. Wannmacher L. Profilaxia antiinfecçiosa com antimicrobianos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapia racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 392-9.
199. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2006*. Brasília, DF; 2006. Versão preliminar.
200. Bernardi C, Machado ARL. Hanseníase. In: Duncan DB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, eds. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 3ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004: 1520-5.
201. Committee on Infectious Diseases. The Use of Systemic Fluoroquinolones. *Am Acad Pediatr* 2006; 118 (3):1287-92.
202. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children (October 2007). [Citado 2007 dez.15]. Available from: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>.
203. Muzyka BC. Oral fungal infections. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1): 49-65.
204. Milillo L, Lo Muzio L, Carlino P, Serpico R, Coccia E, Scully C. Candida-related denture stomatitis: a pilot study of the efficacy of an amorolfine antifungal varnish. *Int J Prosthodont* 2005; 18 (1):55-9.
205. Wannmacher L. Antifúngicos. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 311-6.
206. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
207. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Nov 2005 (based on June 2006 search).
208. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92 (2):170 -9.
209. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized, double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 451-7.

210. Van Roey J, Haxaire M, Kanya M, Lwanga I, Katabira E. Comparative efficacy of topical therapy with a slow-release mucoadhesive buccal tablet containing miconazole nitrate versus systemic therapy with ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(2): 144-50.
211. Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
212. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
213. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
214. Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
215. Machado ARL. Antifúngicos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 400-6.
216. Tavares W, Marinho LAC. *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias*. São Paulo: Atheneu; 2005.
217. Machado ARL. Antifúngicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:431-49.
218. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, et al. Consenso de *Paracoccidioidomycose*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39(3):297-310.
219. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, eds. *Lexi-Comp's Drug Information Handbook International*. 13rd. ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2005: 888-91.
220. Gøtzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
221. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
222. Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
223. Suh JS, Sepkowitz KA. Opportunistic infections in HIV disease. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts's a practical approach to infectious Diseases*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 649-718.
224. Susin C, Ferreira MBC. Antivirais. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 317-32.
225. Gnann Jr JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347: 340-6.
226. Tyring SK, Douglas JM Jr, Corey L, Spruance SL, Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol* 1998; 134:185-91.
227. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT, Crooks RJ. International Valaciclovir HSV Study Group. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13:12-21.
228. Wilhelmus KR. Therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
229. Allen D, Dunn L. Aciclovir or valaciclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.

Referências

230. Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
231. Hodson EM, Barclay PG, Craig JC, Jones C, Kable K, Strippoli GFM, Vimalachandra D, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
232. Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
233. Kuchenbecker RS. Antivirais. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:392-9.
234. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 10, 2006. Available at: <<http://AIDSinfo.nih.gov>>.
235. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 rev. Geneva: WHO; 6 2006. Available from: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>>.
236. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. The Selection and Use of Essential Medicines: report of the WHO Expert Committee, 2005. [WHO Technical Report Series; 933]
237. Martin AM, Almeida CA, Cameron P, Purcell AW, Nolan D, James I, et al. Immune responses to abacavir in antigen-presenting cells from hypersensitive patients. *AIDS* 2007; 21 (10):1233-44.
238. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford GW. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
239. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 343: 982-91.
240. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
241. Volmink J, Siegfried NL, Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
242. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília, DF; 2004.
243. Legorreta A, Yu A, Chernicoff H, Gilmore A, Jordan J, Rosenzweig JC. Adherence to combined Lamivudine + Zidovudine versus individual components: a community-based retrospective medicare claims analysis. *AIDS Care* 2005; 17 (8): 938-48.
244. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, Becker S, Sawyer GA, Fisher RL, Tolson JM, Shaefer MS. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000; 14 (6):671-81.
245. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. *Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças*. Brasília, DF; 2004.
246. Journot V, Chene G, De Castro N, Rancinan C, Cassuto JP, Allard C, et al; ALIZE Study Group. Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (2): 270.

247. Gupta SB, Pujari SN, Joshi SR, Patel AK; AIDS Society of India Guidelines Development Committee. API consensus guidelines for use of antiretroviral therapy in adults (API-ART guidelines). Endorsed by the AIDS Society of India. *J Assoc Physicians India* 2006; 54:57-74.
248. Landman R, Schiemann R, Thiam S, Vray M, Canestri A, Mboup S, et al; Imea 011/ANRS 12-04 Study Group. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve HIV-1-infected adults in Senegal. *AIDS* 2003; 17 (7): 1017-22.
249. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda. HIVNET. 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802.
250. Siegfried NL, Deventer PJU, Mahomed FA, Rutherford GW. Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
251. Shahara AI, Rocky DC. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345 (9): 669-91.
252. BRASIL. Ministério da Saúde. *Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST e Aids; 2006.
253. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, Lazzarin A, Schewe K, Lange J, Wyatt C, Curtis S, Chen SS, Smith S, Bischofberger N, Rooney JF; for the Tenofovir DF Expanded Access Team. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21(10):1273-81.
254. Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzamczar D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, et al.. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (2):153-60.
255. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006; 20 (5):711-18.
256. World Health Organization. Reviewer N° 1 check list for application for addition: tenofovir disoproxil fumarate (TDF). [Cited 2007 Jul 12]. Available from: <<http://mednet3.who.int/EML/expcom/expcom15/applications.htm#F>>.
257. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Report of the Who Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva: WHO; 2007. Available from: <http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/essentialmedicines/15_MAY_TRSreport.pdf>.
258. Kuchenbecker RS. Antivirais. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, Eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:450-72.
259. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al, for the M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346:2039-46.
260. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, Peters B, Duran A, Obel N, et al, MaxCmin1 Trial Group. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003; 188:635.
261. Zorrilla CD, Van Dyke R, Bardegué A, Acosta EP, Smith B, Hughes MD, et al. Clinical response and tolerability to and safety of saquinavir with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers and their infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6):2208-10.
262. Marin-Niebla A, Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Mata R, Gutierrez A, Pascual R, Rodriguez M. Clinical and pharmacokinetic data support once-daily low-dose boosted saquinavir (1,200 milligrams saquinavir with 100 milligrams ritonavir) in treatment-naïve or limited protease inhibitor-experienced human

Referências

- immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (6): 2035-42.
263. Gianotti N, Soria A, Lazzarin A. Antiviral activity and clinical efficacy of atazanavir in HIV-1-infected patients: a review. *New Microbiol* 2007; 30 (2):79-88.
264. Simpson KN, Jones WJ, Rajagopalan R, Dietz B. Cost Effectiveness of Lopinavir/Ritonavir Compared with Atazanavir plus Ritonavir in Antiretroviral-Experienced Patients in the US. *Clin Drug Invest* 2007; 27(7): 443-52.
265. Boyer E, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-20.
266. Addiss D, Gamble C, Garner P, Gelband H, Ejere H. Albendazole for lymphatic filariasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
267. Loukas A, Hotez PJ. Chemotherapy of helminthic infections. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006:1073-93.
268. Sunish IP, Rajendran R, Mani TR, Munirathinam A, Reuben R, Dash AP. Impact of single dose of diethylcarbamazine and other antifilarial drug combinations on bancroftian filarial infection variables: assessment after 2 years. *Parasitol Int* 2006; 55 (3): 233-6.
269. Rajendran R, Sunish IP, Mani TR, Munirathinam A, Arunachalam N, Satyanarayana K, Dash AP. Community-based study to assess the efficacy of DEC plus ALB against DEC alone on bancroftian filarial infection in endemic areas in Tamil Nadu, south India. *Trop Med Int Health* 2006; 11 (6): 851-61.
270. Yongyuth P, Koyadun S, Jaturabundit N, Jariyattakij W, Bhumiratana A. Adverse reactions of 300 MG diethylcarbamazine, and in a combination of 400 MG albendazole, for a mass annual single dose treatment, in migrant workers in Phang Nga province. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (3): 552-63.
271. Stolk WA, VAN Oortmarsen GJ, Pani SP, DE Vlas SJ, Subramanian S, DAS PK, Habbema JD. Effects of ivermectin and diethylcarbamazine on microfilariae and overall microfilaria production in bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (5): 881-7.
272. Urbani C, Albonico M. Anthelmintic drug safety and drug administration in the control of soil-transmitted helminthiasis in community campaigns. *Acta Trop* 2003; 86: 221-3.
273. Montresor A, Awasthi S, Crompton DW. Use of benzimidazoles in children younger than 24 months for the treatment of soil-transmitted helminthiasis. *Acta Trop* 2003; 86: 223-32.
274. Dans L, Martínez E. Amoebic dysentery. In: *BMJ Clinical Evidence* [Web publication date: 01 Jan 2007 (based on July 2006 search)]
275. Escobedo AA, Canete R, Gonzalez ME, Pareja A, Cimerman S, Almirall P. A randomized trial comparing mebendazole and secnidazole for the treatment of giardiasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 499-504.
276. Cimerman B, Camilo Coura L, C Salle JM, Gurvitz R, Rocha RS, Bandeira S, et al. Evaluation of secnidazole gel and tinidazole suspension in the treatment of giardiasis in children. *Braz J Infect Dis* 1997; 1:241-7.
277. Freitas LF, Chaves GC, Wannmacher L, Osorio-de-Castro CGS. Malária não complicada por *Plasmodium vivax* e *P. falciparum* no Brasil: evidências sobre fármacos isolados e associações medicamentosas empregados em esquemas terapêuticos recomendados pelo protocolo terapêutico oficial. [Uncomplicated *Plasmodium vivax* and *P. falciparum* malaria in Brazil: evidence on isolated and associated drug treatments recommended by official therapeutic guidelines.] *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2007; 23:1-10.
278. Poole S. *The use of antimalarial drugs*: report of an informal consultation. Geneva: Roll Banck Malaria/World Health Organization; 2001. 141 p.
279. McIntosh HM, Jones KL. Chloroquine or amodiaquine combined with sulfadoxine-pyrimethamine for treating uncomplicated malaria (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

280. Garner P, Gülmezoglu AM. Drugs for preventing malaria in pregnant women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
281. Meremikwu MM, Omari AAA, Garner P. Chemoprophylaxis and intermittent treatment for preventing malaria in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
282. Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria (pre-erythrocytic) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
283. Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria (blood-stage) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
284. Omari A, Garner P. *Malaria: severe, life-threatening* (updated). [Web publication date: 01 Jul 2007 (based on December 2006 search)]
285. Afolabi BB, Okoromah CN. Intramuscular artemether for treating severe malaria (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
286. Bukirwa H, Orton L. Artesunate plus mefloquine versus mefloquine for treating uncomplicated malaria (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
287. Taylor-Robinson D, Jones K, Garner P. Malaria: uncomplicated, caused by *Plasmodium falciparum*. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Oct 2006 (based on September 2006 search)].
288. Croft AMJ, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
289. Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with *Plasmodium vivax* malaria (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
290. Eisenhut M, Omari AAA. Intrarectal quinine for treating *Plasmodium falciparum* malaria (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
291. Shapiro TA, Goldberg DE. Chemotherapy of protozoal infections. Malaria. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1213-47.
292. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12 (3):214-23.
293. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
294. Peyron F, Wallon M. Options for the pharmacotherapy of toxoplasmosis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2 (8):1269-74.
295. Gilbert RE, Harden M, Stanford MR. Antibiotics versus control for toxoplasma retinochoroiditis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
296. Olliaro P. Congenital toxoplasmosis. [Web publication date: 01 Jun 2004 (based on March 2004 search)].
297. Phillips MA, Stanley SL. Chemotherapy of protozoal infections. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1049-72.
298. Villar JC, Villar LA, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
299. Miranda ES, Carvalho RR, Miekeley N, Paumgartten F Jr. Developmental toxicity of meglumine antimoniate and transplacental transfer of antimony in the rat. *Reprod Toxicol* 2005; 21(3):292-300.
300. Konkewicz LR. Controle de infecção em Odontologia. Anti-sépticos e desinfetantes. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para Dentistas*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 333-50.
301. Zambon JJ. Controle da infecção. In: Genko RJ, Cohen DW, Goldman HM. *Periodontia contemporânea*. São Paulo: Santos; 1996: 371-4.

Referências

302. Miguel JMM. Controle de infecção no consultório ortodôntico. *Rev SBO* 1997; 3: 96-100.
303. Nesi MAM. Prevenção de contágios nos atendimentos odontológicos. Novos paradigmas e protocolos de procedimentos. São Paulo: Atheneu; 2000. 103 p.
304. Associação Paulista de Estudos em Controle de Infecção Hospitalar (APECIH). Controle de Infecção na prática odontológica. São Paulo: APECIH; 2000. 87 p.
305. Oppermann CM, Pires LC. Manual de Biossegurança para Serviços de Saúde. Porto Alegre: Secretaria Municipal de Saúde. 2003. 80 p.
306. Konkewicz L. Controle de Infecção em Odontologia. In: Souza VHS, Mozachi N. O Hospital. Manual do Ambiente Hospitalar. Curitiba: Maxi Gráfica; 2005: 707-726.
307. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Best practices for the safe use of glutaraldehyde in health care. US Department of Labor; 2006. 43 p.
308. Rideout K, Teschke K, Dimich-Ward H, Kennedy SM. Considering risks to healthcare workers from glutaraldehyde alternatives in high-level disinfection. *J Hosp Infect* 2005; 59: 4-11.
309. Cardoso CL, Pereira HH, Zequim JC, Guilhermetti M. Effectiveness of hand-cleansing agents for removing *Acinetobacter baumannii* strain from contaminated hands. *Am J Infect Control* 1999; 27:327-31.
310. Lucet JC, Rigaud MP, Mentre F, Kassis N, Deblangy C, Andremont A, et al. Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. *J Hosp Infect* 2002; 50: 276-80.
311. Nishimura C. Comparison of the antimicrobial efficacy of povidone-iodine, povidone-iodine-ethanol, and chlorhexidine gluconate-ethanol surgical scrubs. *Dermatology* 2006; 212 (suppl 1):21-5.
312. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, Michaelson MD, Mitsiades CS, Goss PE, et al. Antineoplastic agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill: 2006:1315-403.
313. McCarthy M. Number of cancer drugs in development rises in the USA. *Lancet Oncol* 2001; 2 (5):256.
314. Cabanillas F et al. Alternating triple therapy for the treatment of intermediate grade and immunoblastic lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 511-8.
315. Moskowitz C. Risk-adapted therapy for relapsed and refractory lymphoma using ICE chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: S9-S12.
316. McBride NC et al. Epic as an effective, low toxicity salvage therapy for patients with poor risk lymphoma prior to beam high dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 1999; 35:339-45.
317. Thomas DA et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2461-70.
318. Siu LL, Moore MJ. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. *Support Care Cancer* 1998; 6(2): 144-54.
319. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Fludarabine in intermediate- and high-risk chronic lymphocytic leukemia. (Practice guideline nº 6-1). Summary July 2000. Available from: <<http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines.html>>.
320. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with pentostatin and cladribine. *Br J Haematol* 1999; 106: 515-519.
321. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, eds. *Drug information handbook international*. 13rd. ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2005: 679-80.
322. Bittencourt H, Brunstein C. Antineoplásicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
323. Physicians' Information and Education Resource – PIER. American College of Physicians. Disponível em: <<http://pier.acponline.org/physicians/diseases/000636.001.html>>.
324. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for treatment of advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21:607-14.

325. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Epirubicin, as a single agent or in combination, for metastatic breast cancer. (Practice guideline nº 1-6). Summary April 2001. Available from: <<http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines.html>>.
326. Zaniboni A, Bolognesi A, Arnoldi E, Tabiaddon D, Barni S, Intini C. Oral idarubicin and cyclophosphamide for metastatic breast cancer in elderly patients. *AntiCancer Drugs* 1998; 9: 295-9.
327. Anderlini P, Giral S, Andersson B, et al. Allogeneic stem cell transplantation with fludarabine-based, less intensive conditioning regimens as adoptive immunotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transpl* 2000; 26: 615-20.
328. Zinzani PL et al. Phase III comparative trial using CHOP vs CIOP in the treatment of advanced intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1995; 19:329-35.
329. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffey LW 2nd, Markman M, Brown J, Smith JA. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (2):608-13.
330. Kandel MJ, Loehr A, Harter P, et al. Cisplatin rechallenge in relapsed ovarian cancer patients with platinum reinduction therapy and carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (5):780-4.
331. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80 (10):1966-72.
332. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100 (8):1639-45.
333. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, Clemons M, Ranson M, Hassan J, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (3):542-53.
334. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Chemotherapy for recurrent ovarian cancer previously treated with platinum. (Evidence Summary Report nº 4-3). Summary September 2001. Available from: <<http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines.html>>.
335. Stebbing J, Slater S, Slevin M. Breast cancer (metastatic). BMJ Clinical Evidence.[Cited 2007 May 25]. Available from: <<http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/woh/0811/0811.jsp>>.
336. Ackland SP. Drug treatment of breast cancer. *Aust Prescr* 1998; 21 (1):15-9. [Cited 2007 May 25]. Available from: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/21/1/15/9/>>.
337. Fischer B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer. Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684-90.
338. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 903-11.
339. Strasser-Weippl K, Goss PE. Counteracting estrogen as breast cancer prevention. In: Kelloff GJ, Hawk ET, Sigman CC, eds. *Cancer Chemoprevention*. Totwa, NJ: Human Press; 2005:249-64.
340. O'Reagan RM, Jordan VC. Tamoxifen to raloxifene and beyond. *Semin Oncol* 2001; 28:260-73.
341. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer risk reduction. V. 2004. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast_risk.pdf>.
342. McLachlan S-A. Managing health women at risk of breast cancer. *Aust Prescr* 2002; 25:139-41.
343. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women

with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.

Wellington K, Faulds DM. Anastrozole in early breast cancer. *Drugs* 2002; 62: 2483-90.

Nabholtz JM, Reese D. 2002. Anastrozole in the management of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1329-39.

12	MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL	539
12.1	Anticonvulsivantes	539
	carbamazepina	542
	clonazepam	544
	diazepam	546
	fenitoína sódica	546
	fenobarbital e fenobarbital sódico	549
	sulfato de magnésio	552
	valproato de sódio	552
12.2	Antidepressivos e estabilizadores de humor	555
	carbamazepina	559
	carbonato de lítio	559
	cloridrato de amitriptilina	561
	cloridrato de clomipramina	561
	cloridrato de nortriptilina	563
	cloridrato de fluoxetina	565
	valproato de sódio	567
12.3	Antiparkinsonianos	567
	cloridrato de biperideno e lactato de biperideno	568
	levodopa + carbidopa	569
12.4	Antipsicóticos	571
	cloridrato de clorpromazina	572
	haloperidol e decanoato de haloperidol	574
12.5	Ansiolíticos e hipno-sedativos	576
	diazepam	578
	clonazepam	578
	cloridrato de clomipramina	578

Referências

347. Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:3350-6.
348. Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, Lynch JC, Bierman PJ, Pavletic ZS, et al. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 80-5.
349. Dale DC. Filgrastim anniversary supplement: reviewing 10 years of clinical experience, a seminar-in-print. *Drugs* 2002; 62 (suppl 1):1-98.
350. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Hematol* 2002; 39:134-40.
351. Ozer H et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558-85.
352. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA, Clark LGO, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:4198-214.
353. Kuritzkes DR. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 256-60.
354. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
355. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
356. Brandão AMB. Antieméticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 801-13.
357. Roila F, Ballatori E, Tonato M, Del Favero A. 5-HT₃ receptor antagonists: differences and similarities. *Eur J Cancer* 1997; 33 (9):1364-70.
358. Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* 2000; 89:2301-8.
359. Tramèr MR, Reynolds DJ, Stoner NS, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy of 5-HT₃ receptor antagonist in radiotherapy-induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Eur J Cancer* 1998; 34:1836-44.
360. Kawashima H, Tanaka T, Kuratsukuri K, Uchida J, Sugimura K, Tamada S, Nishisaka N, Kumata K, Iwai Y, Ikemoto S, Ezaki K, Nakatani T. Palliative treatment of bone metastases in hormone-refractory prostate cancer: effects of pamidronate on the carboxyterminal telopeptide of type-I collagen level in patients with increasing prostate-specific antigen levels. *Urol Int* 2007; 78(4):345-50.
361. Fuleihan Gel-H, Salamoun M, Mourad YA, Chehal A, Salem Z, Mahfoud Z, Shamseddine A. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (6):3209-14.
362. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al.; Gruppo Italiano Studio Linfomi. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 2007; 48 (1):56-64.
363. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
364. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

365. Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
366. Wells G, Haguenaer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
367. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
368. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM, Walters EH, Milan SJ, Jones PW. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
369. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
370. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
371. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
372. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications. *BNF for children 2005*. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, RCPCH Publications, 2005:638-60.
373. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005:604-20.
374. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
375. Edelson PJ. Immunizations. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts's a practical approach to infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:875-907.
376. Chen W, Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
377. Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanova J, Noreddin A, Taback SP, Moffatt MEK, Zacharias JM. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
378. Jefferson TO, Rivetti D, Pietranonj C, Rivetti A, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
379. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
380. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
381. Patel M, Lee CK. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
382. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
383. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Centro de Vacinação de Adultos (CVA). [Citado 2007 jul. 26]. Disponível em: <<http://www.cva.ufrj.br/vacinas/ft-v.html>>.

Referências

384. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo. Centro de Vacinação Estadual. *Norma do Programa de imunização*. 2ª. ed. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 1998.
385. Brasil. Ministério da Saúde. *Manuais técnicos/MS*. Disponível em: <http://www.vacinas.org.br/novo/manuais_t_cnicos/manual_de_eventos_adversos/evenadv06.htm>.
386. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Instituto Butantan. Informações referentes aos medicamentos do Instituto Butantan (Soros e Vacinas) que irão constar no Formulário Terapêutico Nacional – FTN. São Paulo: Instituto Butantan; 2007.
387. Salisbury D, Ramsay M, Noakes K eds. *Immunisation against infectious disease*. London: The Stationery Office; 2006. [Cited 2007 Jul 10]. Available from: <http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Greenbook/DH_4097254>.
388. Brasil. Portaria Nº 1.602 de 17 de julho de 2006. Institui em todo o território nacional, os calendários de Vacinação da Criança, do Adolescente, do Adulto e do Idoso. Brasília, DF; 2006. [Citado 2007 maio 27]. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/materias/xml/do/secao1/2226841.xml>>.
389. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007.
390. Fundação Instituto Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Vacina contra meningite meningocócica A e C. Bula do produto. [Citado 2008 jan. 11]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/interna/pdf/bmdco_090_01bmeningite.pdf>.
391. Instituto Finlay. Habana, Cuba. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. Vacuna antemeningocócica BC (VA-MENGOC-BC®). La Habana, Cuba. [Citado 2007 ago. 20]. Disponível em: <<http://www.finlay.sld.cu/cartera/Vamengocbc.htm>>.
392. National Health & Medical Research Council. Canberra, Australian, (NHMRC). *The Australian Immunisation Handbook*. 8th. ed. Canberra: NHMRC; 2003.
393. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2005.
394. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenação dos Institutos de Pesquisa. Centro de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico: Vacina combinada contra DTP e Hib. São Paulo, SP; 2002. [Citado 2007 dez. 08]. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/imuni/tetra_valente.pdf>.
395. Lopez FA, Sanders CV. Skin and soft tissue infections. In: Betts RF, Chapman SW, Penn RL, eds. *Reese and Betts's a practical approach to infectious diseases*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 97-126.
396. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GFM, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
397. Parant O. Comparison of the efficacy of different methods for the prevention of anti-D allo-immunization during pregnancy: targeted strategy limited to risk situations or associated with systematic prevention in the 3rd trimester. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(1 Suppl):1S93-1S103.
398. Ravinet J, Carbonne B. Economic analysis of the prevention of anti-D immunization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35 (1 Suppl):1S104-1S111.
399. Belo Horizonte, (Minas Gerais). Secretaria de Estado da Saúde de Belo Horizonte. Fundação Ezequiel Dias. Soro antielapídico. Belo Horizonte: FUNED. Disponível em: <<http://www.funed.gov.br/>>.
400. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Instituto Butantan. Soro antielapídico. São Paulo: Instituto Butantan; 2002.
401. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. 2ª ed. Brasília, DF: Fundação Nacional de Saúde; 2001.

402. Machado ARL. Intoxicações medicamentosas agudas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 973-93.
403. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill: 2006: 1753-75.
404. Buckley NA, Eddleston M, Szinicz L. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
405. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280: 2013-9.
406. Baudouin SV, Evans TW. Nutritional support in critical care. *Clin Chest Med* 2003; 24: 633-44.
407. World Health Organization. *The selection and use of essential medicines*. Report of the WHO Expert Committee. Geneva; 2005. [WHO Technical Report Series 933].
408. Baqui AH. Diarrhoea and malnutrition in children. *BMJ* 2006; 332 (7538): 378. [Editorial]
409. World Health Organization. *The selection and use of essential medicines*. Report of the WHO Expert Committee. Geneva; 2003. [WHO Technical Report Series 920: 21].
410. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome*. 4ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
411. World Health Organization. *WHO Model Formulary 2004*. Geneva: WHO; 2004. Available from: <<http://mednet3.who.int/EMLib/modelFormulary/modelFormulary.asp>>.
412. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104: 325-7.
413. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Moore CA, et al. The China - U.S. Collaborative Project Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485-90.
414. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14.
415. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
416. Hartman M, van Ede A, Severens JL et al. Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 902-8.
417. Leif Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women (updated). In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Sep 2007 (based on January 2007 search)]
418. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
419. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
420. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003-9.
421. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, et al. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15: 301-10.
422. Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176-86.
423. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of

Referências

- Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
424. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
425. Schrier, SL. Etiology and clinical manifestations of vitamin B12 and folic acid deficiency. In: Rose B, ed. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate; 2002.
426. Thaver D, Saeed MA, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
427. Malouf R, Grimley Evans J. Vitamin B6 for cognition (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
428. D'Souza RM, D'Souza R. Vitamin A for treating measles in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2002. Update Software.
429. Pazirandeh S, Lo CW, Burns DL. Overview of water-soluble vitamins-II. In: Rose BD, ed. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate; 2002.
430. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:552-9.
431. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; 166:869-75.
432. Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
433. Franco F. Fluoretos como medicamentos. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 462-75.
434. Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
435. Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
436. Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
437. Moreira LB, Fuchs FD. Vitaminas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 927-35.
438. Taketomo CK. *Pediatric Dosage Handbook 2006-2007*. 13ª. ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2007.

12 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Lenita Wannmacher

12.1 Anticonvulsivantes

Epilepsia é distúrbio cerebral crônico de diversas etiologias, caracterizado por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, dentre as quais figuram as convulsões. Correta caracterização clínica de epilepsia e classificação das crises epiléticas orientam racionalmente o tratamento. A maioria dos pacientes com epilepsia não obtém cura. Logo, os antiepiléticos são prescritos para prevenir a recorrência de crises. O objetivo do tratamento é melhor qualidade de vida para o paciente, com melhor controle das crises e o mínimo de efeitos adversos¹⁴. A indicação de quando iniciar tratamento farmacológico é ainda uma questão controversa, especialmente a indicação de fazê-lo após a primeira crise, pelo necessário balanço dos riscos de recorrência contra os induzidos por tratamento prolongado com antiepiléticos, tanto em adultos quanto em crianças. A decisão é individual e baseia-se na avaliação daqueles riscos para cada paciente em particular, afastando fatores provocativos e estabelecendo as restrições devidas ao uso de medicamentos (por exemplo, dirigir veículos). Para uma primeira convulsão não-provocada, usualmente não se prescrevem antiepiléticos¹⁵.

É extremamente difícil, se não impossível, prever o sucesso do tratamento para o paciente individual com base no mecanismo de ação dos fármacos¹⁶. Apenas algumas generalizações são possíveis.

1. Pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas e com crises parciais obtêm mais sucesso com fármacos bloqueadores dos canais de sódio (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina e ácido valpróico).
2. Pacientes com múltiplos tipos de crises respondem preferencialmente a fármacos com múltiplos mecanismos de ação (ácido valpróico, lamotrigina, topiramato).
3. Pacientes com ausências são mais responsivos a bloqueadores dos canais de cálcio de tipos T (etossuximida), N e P (lamotrigina).

O passo mais importante para o sucesso terapêutico é a correta identificação de tipo de crise e síndrome epilética, já que os mecanismos de geração e propagação das crises são diferentes, e os vários anticonvulsivantes agem por diversos mecanismos que podem ou não ser favoráveis a cada síndrome¹. A escolha do antiepilético deve levar em consideração efeitos adversos (especialmente em crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual, facilidade de administração e custo do tratamento.

Há consenso de que o tratamento da epilepsia deva ser iniciado com agente único. A monoterapia reduz riscos de toxicidade e teratogenicidade, elimina problemas de interação farmacológica, melhora a adesão dos pacientes e simplifica a avaliação da resposta terapêutica^{17, 18}. Diante da persistência de crises, costuma-se aumentar a dose do fármaco de primeira escolha até que surjam

efeitos adversos limitantes¹⁴. Entretanto, não há consenso sobre essa orientação. Estudos mostraram que a substituição do agente em monoterapia por outro fármaco resultou em controle adicional de crises em 25% dos pacientes, comparativamente a 23% de pacientes em que se associou um segundo fármaco ao primeiro, sugerindo que ambas as alternativas sejam equivalentes para aumentar o grau de controle¹⁹. Em casos de politerapia, algumas regras orientam um regime racional.

1. Associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação, visando sinergismo.
2. Associação de fármacos com diferente perfil de efeitos adversos.
3. Não associação de fármacos com significativa capacidade de indução ou inibição enzimática hepática.

Em crianças, o tratamento continua até um a dois anos após os pacientes estarem livres de crises¹⁵. Em adultos, não há evidências publicadas que definam a duração de tratamento após uma primeira crise.

Os potenciais de interações medicamentosas e a monitorização de níveis séricos para orientar a prescrição de alguns antiepilépticos são aspectos a considerar na seleção de tratamento.

Carbamazepina, em monoterapia, é eficaz, sendo agente de primeira escolha em crises parciais simples e complexas e nas generalizadas tônico-clônicas secundárias a uma descarga focal. Tem maior índice terapêutico do que fenitoína, e sua relação dose-concentração plasmática é linear. Tem menos efeitos adversos do que fenitoína ou fenobarbital, cuja incidência pode ser minimizada por alteração do intervalo entre doses ou uso de preparações de liberação prolongada²⁰. Em casos de insucesso com monoterapia, mostra-se sinérgica com ácido valpróico²¹. Carbamazepina também é indicada no manejo de dor crônica e na fase aguda do episódio maníaco da doença bipolar, durante a fase de latência do carbonato de lítio²¹.

Clonazepam é benzodiazepínico para o qual não há evidências que comprovem eficácia em crises parciais simples e complexas¹⁴ e em epilepsia mioclônica²². Poderia ser considerado fármaco de segunda linha em crises mioclônicas refratárias a ácido valpróico, mas não há ensaio clínico que fundamente tal indicação. Por isso, este fármaco foi suprimido da lista modelo da Organização Mundial da Saúde em 2005²². Além disso, sendo um benzodiazepínico, seu uso crônico fica limitado pela sedação²³⁻²⁵.

Diazepam é benzodiazepínico considerado a primeira escolha no tratamento emergencial do estado de mal epilético. Sua administração deve ocorrer até 30 a 60 minutos após o início da crise, quando mecanismos compensatórios ainda previnem o dano neuronal¹⁴. O tratamento deve ser instituído preferivelmente por via intravenosa, para obter rápido início de ação. É associado a outras medidas, tais como oxigenoterapia, hidratação parenteral e administração de solução de glicose, se houver sinais de hipoglicemia. Alguns estudos compararam diazepam, lorazepam, fenobarbital, fenitoína e fosfenitoína no manejo inicial do estado de mal epilético. Lorazepam e diazepam seguido de fenitoína demonstraram eficácia comparável (50 a 60% de controle) no controle do estado de mal epilético²⁶. Se as crises persistem por mais de uma hora após o manejo inicial, o uso de anestésicos gerais é recomendado. Quando o estado de mal foi desencadeado por suspensão súbita de tratamento prévio com antiepilépticos, a reinstituição desses resolve o quadro. Revisão sistemática²⁷ dos poucos ensaios clínicos randomizados sobre estado de mal epilético mostra que há poucas evidências que fundamentem uma conduta em detrimento de outras. Diazepam intravenoso faz cessar o quadro em 60-80% dos pacientes. Diazepam por via retal elimina a recorrência de crises em cerca de 70% dos pacientes. Diazepam intravenoso rapidamente se redistribui aos tecidos, com

meia-vida de distribuição inferior a 30 minutos. Isso determina rápida queda nos níveis plasmáticos, propiciando 50% de chance de novas crises em duas horas. Diazepam e lorazepam intravenosos mostraram desempenho superior ao do placebo quando administrados por paramédicos em indivíduos atendidos na comunidade. Complicações respiratórias e circulatórias não diferiram entre os três grupos, mostrando que a abordagem é segura²⁸. Em crianças, principalmente com convulsões motoras, o acesso venoso é por vezes difícil. Por isso, midazolam intramuscular foi comparado a diazepam intravenoso, mostrando similar eficácia, porém cessação mais rápida da crise pela mais pronta instalação de tratamento²⁹.

Fenitoína é eficaz no tratamento de crises parciais simples e complexas, com ou sem generalização secundária, e de crises tônico-clônicas generalizadas primárias. Porém piora crises de ausência e mioclônicas, para as quais está contra-indicada. Em estado de mal epilético, é dada em seqüência a diazepam ou lorazepam. O risco de bloqueio A-V e de outras arritmias contra-indica seu uso em pacientes cardiopatas e idosos em estado de mal epilético¹⁴. É necessário monitorizar concentrações plasmáticas para ajuste de doses e detecção de efeitos tóxicos.

Fenobarbital é barbitúrico de ação intermediária, com eficácia em todos os tipos de epilepsia, exceto em ausência. Por ser muito sedativo em adultos e causar hipercinesia e alterações de comportamento em crianças, não é mais considerado primeira escolha em nenhum tipo de crise³⁰. Fica reservado para casos refratários de crises tônico-clônicas generalizadas primárias e pacientes em que maior grau de sedação é desejado. Em forma injetável, é usado em estado de mal epilético. Nesta condição, pacientes idosos foram tratados pela primeira vez em 71,4% com fenobarbital, em 63,0% com lorazepam, em 53,3% com diazepam seguido de fenitoína e em 41,5% com fenitoína³¹. Os efeitos adversos mais graves correspondem à depressão cardiorrespiratória, mas não há evidências de que sejam mais freqüentes que os riscos que ocorrem com os outros anti-epiléticos. O Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS de 2007 recomenda que seja usado como terapia de segunda linha em estado de mal refratário ao uso inicial com benzodiazepinas, tanto em adultos como em crianças³². Fenobarbital é barato. Pode ser administrado por vias intravenosa e intramuscular, não exige monitorização, porém a medida das concentrações plasmáticas aumenta a eficácia e a segurança.

Sulfato de magnésio é usado para prevenção de convulsões em pré-eclâmpsia e eclâmpsia. Para tanto, é empregado preferencialmente em infusão intravenosa contínua. Mostra ser o mais eficaz e seguro anticonvulsivante em comparação aos demais para tratar convulsões na eclâmpsia³³. Também tem sido indicado com o objetivo de prevenir surgimento de eclâmpsia em gestantes com pré-eclâmpsia³⁴. Em revisão sistemática Cochrane³⁵ de seis estudos que compararam sulfato de magnésio com placebo ou não-tratamento anticonvulsivante, o fármaco reduziu à metade o risco de eclâmpsia e provavelmente a mortalidade materna, sem influenciar a morbimortalidade fetal. Ensaio clínico randomizado³⁶ testou o efeito de sulfato de magnésio em pacientes com pré-eclâmpsia. Houve redução de aproximadamente 50% na incidência de eclâmpsia, sem influenciar a mortalidade materna e fetal. Comparativamente à fenitoína, sulfato de magnésio reduziu significativamente a recorrência de convulsões, favoreceu a morbidade materna e associou-se a menos admissões e menor permanência de recém-nascidos em unidades de tratamento intensivo³⁷. Comparativamente a diazepam, sulfato de magnésio reduziu mortalidade materna e associou-se a melhores escores de Apgar em 5 minutos e a menor permanência dos recém-nascidos em unidades de tratamento intensivo³⁸.

Valproato de sódio tem eficácia comparável à de carbamazepina e fenitoína no controle de crises parciais²⁴. Para crises generalizadas primárias, de ausência, mioclônicas e espasmos infantis é considerado como primeira escolha^{24, 25}. Ácido valpróico ou etossuximida controlam crises de ausência em 80% dos pacientes^{23, 24}. Nas crises mioclônicas, a monoterapia com ácido valpróico exerce controle em 75-90% dos pacientes.

CARBAMAZEPINA

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: itens 12.1 e 12.2

Apresentações

- Comprimido 200 mg.
- Xarope 20 mg/mL.

Indicações¹⁻⁸

- Crises convulsivas parciais simples e complexas (primeira escolha) e secundariamente generalizadas.
- No transtorno bipolar, durante a latência ou em ausência de resposta ou intolerância ao lítio.

Contra-indicações^{1, 2, 4-8}

- Antecedentes de mielossupressão.
- Pacientes com alterações hematológicas, como agranulocitose, leucopenia e porfiria.
- Pacientes com anomalias na condução atrioventricular.
- Hipersensibilidade a carbamazepina ou a antidepressivos tricíclicos.

Precauções^{1, 2, 4-8}

- Monitorar concentrações plasmáticas cuja medida deve ser realizada em jejum, pela manhã, antes da ingestão da dose matinal.
- Verificar concentração plasmática principalmente quando há persistência de crises com dose elevada do medicamento ou em politerapia; efeitos adversos dose-dependentes; repetição de crises em crianças, em função de aumento de peso ou em politerapia; suspeita de baixa adesão a tratamento.
- Considerar remissão quando há período livre de crises por pelo menos dois anos.
- Suspender gradualmente porque a cessação abrupta do tratamento acarreta risco de recidiva e estado de mal epiléptico.
- Cautela em pacientes com hepatopatia (ver apêndice C), alterações hematológicas relacionadas à utilização de medicamentos, glaucoma, dependência ao álcool, diabetes melito, antecedentes de crises de ausência atípica, uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase.
- Em idosos, reduzir a dose inicial apontada para adultos.
- Hipersensibilidade cruzada com anticonvulsivantes como fenitoína e fenobarbital.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 4-8}

Adultos

Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas

- Iniciar com 100 a 200 mg, por via oral, duas ou três vezes ao dia.
- Aumentar a dose conforme a resposta; doses de 5 a 9 mg/kg/dia determinam níveis efetivos.
- Dose de manutenção: 400 a 2.400 mg/dia, fracionada em 3 tomadas.

Transtorno bipolar

- Iniciar com 400 mg/dia, por via oral, divididos em várias tomadas.
- Aumentar a dose até que os sintomas se regularizem.
- Dose máxima: 2.000 mg/dia.

Crianças

Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas

- Abaixo de 1 ano, dose total: 100 a 200 mg/dia, divididos em 3 tomadas.
- De 1 a 5 anos, dose total: 200 a 400 mg/dia, divididos em 3 tomadas.

- Menores de 6 anos: 10 a 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3-4 tomadas. A dose deve ser aumentada semanalmente, até um máximo de 35 mg/kg/dia.
- De 6 a 12 anos: 50 a 100 mg/dia, por via oral, divididos em 2 a 4 tomadas. Aumento semanal de 100 mg/dia, até atingir máximo de 1.000 mg/dia. Dose de manutenção: 400 a 800 mg/dia.
- Acima de 12 anos: 100 a 200 mg, 2 vezes ao dia (comprimidos), 4 vezes ao dia (xarope). A dose deve ser aumentada em 200 mg/dia, a intervalos semanais, até atingir dose de manutenção de 800 a 1.200 mg/dia, no máximo.

Observação

- O fracionamento diário da dose parece evitar flutuações plasmáticas, em qualquer indicação.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1-5, 7, 8}

- Absorção oral aumentada na presença de alimentos.
- Biotransformação hepática, originando metabólito mais ativo. Carbamazepina induz seu próprio metabolismo em 3-5 semanas de um regime de dose fixa.
- Pico sérico: 4-horas.
- Níveis plasmáticos estáveis são atingidos em 2-10 dias.
- Meia-vida de eliminação: 12 horas.
- Excreção renal do metabólito (72%) e da forma ativa (menos de 3%). Parcialmente excretada nas fezes após administração oral (28%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5, 7, 8}

- Náuseas e vômitos (acima de 10%), diarreia (1 a 10%).
- Sonolência, vertigens, cefaléia, ataxia, diplopia, nistagmo, confusão, tremor prejuízo cognitivo (acima de 10%)
- Hipertermia e síndrome neuroléptica maligna (abaixo de 1%).
- Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica (1 a 10%)
- Erupção cutânea, acne, eritema multiforme, alopecia (abaixo de 1%).
- Hiponatremia (4% a 22% dos pacientes), diaforese (1 a 10%), síndrome de secreção inapropriada de HAD (1 a 10%).
- Discrasias sanguíneas, anemia aplástica e agranulocitose, hepatotoxicidade, anormalidades cardíacas, insuficiência renal aguda, hipersensibilidade pulmonar aguda, eosinofilia pulmonar, neurite periférica, hipotireoidismo, porfiria, ganho de peso, pancreatite, visão turva, retinopatia, osteomalácia (todos abaixo de 1%)

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4, 5, 7, 8}

- Pode haver aumento de efeito da carbamazepina com: macrolídeos, verapamil, diltiazem, cimetidina, isoniazida, acetazolamida, antifúngicos azólicos, ácido valpróico/valproato de sódio, dextropropoxifeno, fluoxetina, nefazodona, fluvoxamina, omeprazol, propoxifeno, sertralina, terfenadina, viloxazina, ritonavir, nicotinamida, rifampicina, vigabatrina, lamotrigina.
- O efeito da carbamazepina pode ser diminuído pelo uso com: acetilcisteína, carvão ativado, cisplatina, felbamato, fenobarbital, fenitoína, primidona, teofilina, anticoagulantes cumarínicos, tetraciclina, estrógenos.
- Fármacos que têm sua eficácia reduzida quando administrados em associação a carbamazepina: haloperidol, antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos, bloqueadores neuromusculares, ácido valpróico/valproato de sódio, contraceptivos orais, ciclosporina, corticosteróides, antidepressivos tricíclicos, dicumarol, digoxina, doxiciclina, etossuximida, indinavir, saquinavir, nelfinavir, itraconazol, felbamato, metadona, promazina, teofilina, mefloquina, cloroquina, topiramato, anticoagulantes orais, bupropiona, amoxapina, amprenavir, bupropiona, lamotrigina, metilfenidato, anisidiona, mebendazol, nimodipino, praziquantel, pancurônio e tramadol.

- A associação com inibidores da monoamina oxidase é contra-indicada em função de resposta hipertensiva, hiperpirexia e convulsão.
- A associação com fenitoína pode diminuir a concentração plasmática da carbamazepina e diminuir/aumentar a concentração plasmática da fenitoína.
- A associação com hidroclorotiazida ou furosemida aumenta riscos de hiponatremia.
- A associação com lítio pode provocar neurotoxicidade aditiva.

Orientações aos pacientes ^{3, 7, 8}

- Orientar a procurar o serviço de saúde na ocorrência de febre, dor de garganta, erupções cutâneas, úlceras bucais, hematoma ou hemorragia.
- Orientar para a possibilidade de afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para não suspender abruptamente o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 7}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e protegidos da luz. Proteger de umidade, já que um terço ou mais da eficácia pode ser perdida se armazenado nessas condições.
- Agitar bem o xarope antes de utilizar. Não deve ser administrado simultaneamente com outros medicamentos ou diluentes líquidos.

ATENÇÃO: antes do início e durante o tratamento, a cada 6 meses, devem ser monitorados hemograma (especialmente plaquetas e reticulócitos), ferro plasmático e testes de função hepática.

CLONAZEPAM

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: itens 12.1 e 12.5

Apresentações

- Comprimido 0,5 mg e 2 mg.
- Solução oral 2,5 mg/mL.

Indicações ^{2, 3, 5, 6, 8}

- Tratamento de segunda linha em crises mioclônicas e de ausência, espasmos infantis e convulsões neonatais.

Contra-indicações ^{3, 5, 6, 8}

- Hipersensibilidade a clonazepam ou outros benzodiazepínicos.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Doença hepática grave.
- Gravidez.

Precauções ^{3, 5, 6, 8}

- Usar com cautela em insuficiência renal, hepática, doença respiratória, porfiria, histórico de dependência de álcool e/ou psicofármacos, depressão, e em pacientes em uso de álcool e outros depressores de SNC.
- Pode ocorrer piora das convulsões em pacientes com múltiplos tipos de convulsões.
- Encontra-se no leite materno, não sendo recomendado o uso em lactantes.
- Reduzir a dose à metade em idosos ou debilitados.
- Suspender tratamento gradualmente: 0,125 mg, 2 vezes ao dia, a cada 3 dias.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3, 5, 6, 8}

Adultos

Epilepsia

- 1,0 a 1,5 mg/dia, por via oral, fracionados em 3 doses, durante 4 dias.
- Aumento gradual ao longo de 2-4 semanas. Dose de manutenção: 4-8 mg/dia.
- Dose máxima: 20 mg/dia.

Crianças

Epilepsia

- Até 1 ano: iniciar com 0,25 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose de manutenção de 0,5-1,0 mg/dia.
- Entre 1 e 5 anos: iniciar com 0,25 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose de manutenção de 1-3 mg/dia.
- Entre 5 e 12 anos: iniciar com 0,5 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose de manutenção de 3-6 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6, 8}

- Bem absorvido por via oral.
- Resposta inicial ao uso oral: 20 a 40 minutos.
- Pico plasmático: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 18 a 50 horas.

Efeitos adversos ^{2, 3, 4, 5, 6}

- Aumento da secreção salivar e/ou bronquial com risco de problemas respiratórios especialmente em crianças.
- Amnésia, ataxia, disartria, sonolência, dificuldade de concentração, fadiga, fraqueza muscular, distúrbios de coordenação, labilidade emocional, reação paradoxal (agressividade, ansiedade), vertigem, depressão respiratória, dor de cabeça.
- Desenvolvimento prematuro das características sexuais secundárias, disfunção sexual.
- Síndrome da boca ardente.
- Incontinência urinária.
- Urticária, prurido, perda de cabelo reversível, mudanças na pigmentação da pele.
- Distúrbios visuais.
- Trombocitopenia.

Interações medicamentosas ^{4, 5, 6}

- Contra-indicado uso concomitante com atazanavir (aumento do risco de sedação ou depressão respiratória) e ácido valproíco (associado a ausências).
- Pode haver aumento de efeito (e toxicidade) com: barbitúricos, analgésicos opióides (risco de depressão respiratória), etanol, IMAO, anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da biotransformação (antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, diclofenaco, fenitoína), amiodarona, ritonavir.
- Pode ocorrer diminuição de efeito se houver uso concomitante com: carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, nevirapina, teofilina, desipramina.
- Flumazenil antagoniza seus efeitos depressores.

Orientações aos pacientes ^{6, 8}

- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para risco de quedas em idosos.
- Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Orientar para não suspender tratamento abruptamente.
- Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e aconselhar a notificar suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: clonazepam é medicamento de segunda linha para a indicação apontada. Como os demais benzodiazepínicos, causa dependência física.

DIAZEPAM

(ver página 63)

FENITOÍNA SÓDICA

Larissa Niro

Na Rename 2006: item 12.1

Apresentações

- Comprimido 100 mg.
- Solução injetável 50 mg/mL.
- Suspensão oral 25 mg/mL.

Indicações ^{1, 5}

- Convulsões generalizadas tônico-clônicas primárias, parciais simples e complexas.
- Estado de mal epilético.

Contra-indicações ^{1, 5}

- Hipersensibilidade às hidantoínas.
- Porfiria.
- Arritmias cardíacas (bloqueio A-V e outras).
- Crises de ausência.
- Crises mioclônicas.

Precauções ^{1, 5}

- Hipersensibilidade a fenitoína e compostos relacionados deve ser investigada antes de iniciar o tratamento.
- Recomendar intensificação da higiene dental/bucal e acompanhamento odontológico.
- Cuidado nas cirurgias dentárias e tratamento odontológico de emergência.
- Pacientes idosos são mais susceptíveis a efeitos adversos e toxicidade (hipotensão e bloqueio atrioventricular). Uso de menores doses.
- Monitorar hemograma, transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, cálcio, vitamina B₁₂, folato, glicemia e função tireoideana que podem alterar-se com fenitoína.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): D (ver apêndice A).
- Cautela em pacientes com diabetes melito (hiperglicemia), insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática e doença renal.
- Evitar a retirada abrupta (pode precipitar estado de mal epilético).

Esquemas de administração ^{1, 4, 5}**Adultos**

Convulsões generalizadas tônico-clônicas primárias, parciais simples e complexas

- Dose de ataque de 13-14 mg/kg, a cada 8-12 horas.
- Manutenção com 300-400 mg/dia.
- Dose máxima de 600 mg/dia.

Estado de mal epilético

- 15-20 mg/kg, em infusão intravenosa, à velocidade de 50 mg/minuto, a cada 20-30 minutos até cessar a crise.
- Dose de manutenção: 100 mg, por vias oral ou intravenosa, a cada 6-8 horas.

Crianças

Convulsões generalizadas tônico-clônicas primárias, parciais simples e complexas

- Até 6 anos: dose de ataque de 15-20 mg/kg, a cada 8-12 horas; manutenção com 125 mg (5 mL da suspensão oral), 3 vezes ao dia, com ajuste de dose a cada 7-10 dias, se necessário (dose máxima de 625 mg/dia).
- Maiores de 6 anos: a dose mínima do adulto (300 mg/dia).

Estado de mal epilético

- 10-15 mg/kg, em infusão intravenosa, à velocidade de 1-3 mg/kg/minutos, a cada 20-30 minutos, até cessar a crise.

Observações

- Para pacientes obesos, a dose de ataque deve ser calculada com base no peso corporal ideal mais 1,33 vezes o excesso de sobrepeso.
- Nas situações de emergência, só se deve usar a via intravenosa. A administração é lenta. O fármaco só pode ser diluído em solução salina, pois cristaliza em solução glicosada.
- A injeção intravenosa deve ser feita diretamente numa veia de grande calibre, com uma agulha de calibre grande ou cateter.
- A infusão intermitente é preferível à contínua.
- O tempo de infusão deve ser no máximo 1 hora. O equipo deve ser enxaguado com solução injetável de cloreto de sódio 0,9% antes e após a administração da solução de fenitoína. Usar filtro de 0,22 a 0,45 micrômetros no equipo.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Absorção oral variável segundo idade e forma farmacêutica empregada. Em neonatos, é incompleta e errática. A mesma apresentação deve ser prescrita sempre para o mesmo paciente.
- A absorção intramuscular é muito lenta, mas completa (92%). A solução de fenitoína para uso injetável apresenta pH 12. Se for administrada por via intramuscular (meio com pH 7,4), a solubilidade do agente é reduzida, ocorrendo precipitação de cristais no músculo, com absorção muito lenta e errática.
- Distribuição para líquido cerebrospinal, saliva, sêmen, líquidos gastrintestinais, bile e leite materno; também atravessa a placenta, com concentrações séricas fetais iguais às da mãe.
- Pico sérico: 8 a 12 horas (concentrações terapêuticas: 10 a 20 microgramas/mL).
- Início de efeito: 24 horas (fenitoização oral).
- Metabolização hepática (auto-inibição enzimática), variável com idade.
- Excreção renal, aumentada pela alcalinização da urina.
- Meia-vida: 7-42 horas (adultos), 5-18 horas (crianças), 20-60 horas (recém-nascidos a termo), longa e variável (prematuros).
- Cinética de ordem zero, variável com as doses.

Efeitos adversos ^{1, 5}

- Prurido, erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose bolhosa, erupção purpúrea, escharificação, necrose epidérmica tóxica, hirsutismo, acne.
- Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia indicam imediata suspensão do tratamento, hiperplasia linfóide.
- Lúpus eritematoso sistêmico.

- Febre.
- Constipação, hiperplasia gengival, náuseas, vômitos.
- Hepatotoxicidade, hepatite medicamentosa, alterações transitórias de transaminases.
- Osteomalácia.
- Arritmias cardíacas.
- Hipocalcemia, deficiência de vitamina B₁₂ e folato.
- Confusão mental, nervosismo, nistagmo, ataxia, problemas de coordenação, prejuízo cognitivo, encefalopatia, cefaléia, sonolência, fala arrastada, parestesia, vertigem, coreoatetose (efeitos dose-dependentes que melhoram com redução ou fracionamento da dose diária).
- Nefrotoxicidade.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento da concentração plasmática de fenitoína com: carbamazepina, fenobarbital, voriconazol.
- Redução da concentração plasmática de fenitoína com: ácido valpróico, vigabatrina, dexametasona, metotrexato.
- Fenitoína aumenta a concentração plasmática de: cloranfenicol, cimetidina, omeprazol, isoniazida, cumarínicos, dissulfiram, sulfonamidas, amiodarona.
- Fenitoína diminui a concentração plasmática de: salicilatos, ácido fólico, teofilina, quetiapina, lopinavir/ritonavir, imatinibe, delarvidina, lidocaína, contraceptivos orais.
- Fenitoína induz o metabolismo hepático de anticoncepcionais orais, diminuindo a eficácia desses últimos, o que acarreta até 8% de falha. Outros métodos contraceptivos devem ser recomendados.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para notificação imediata de ocorrência de gravidez.
- Orientar para aumentar a frequência da higiene bucal e consultas ao dentista.
- Alertar para a ocorrência de hirsutismo, principalmente em meninas.
- Alertar para que o uso prolongado de altas doses pode determinar menor aproveitamento escolar, especialmente em crianças.
- Alertar para evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para a possível necessidade de empregar método anticoncepcional adicional porque a associação com fenitoína pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais.
- Orientar para a administração dos comprimidos preferencialmente com alimentos.
- Orientar para não partir nem mastigar os comprimidos de fenitoína.
- Ensinar a empregar um medidor graduado para determinar o correto volume da preparação líquida oral.
- Orientar para a necessária agitação do frasco, se suspensão oral, antes de administrar a dose.
- Orientar e ensinar a pacientes diabéticos a monitorizar seguidamente os níveis glicêmicos.
- Alertar para não interromper o tratamento.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

Formas orais

- Devem ser estocadas a temperaturas entre 15 e 30 °C e protegidas da luz. Não expor a extremos de temperatura sob risco de deterioração e perda de estabilidade.
- Os comprimidos de fenitoína não devem ser amassados, partidos ou triturados.

- Não estão garantidas bioequivalência e biodisponibilidade entre diferentes especialidades farmacêuticas do comprimido de fenitoína, devido à variável quantidade do sulfato de cálcio utilizado como adjuvante nas preparações.
- A forma ácida da fenitoína possui 8% a mais de fenitoína (base) do que a forma sódica.
- A forma sódica de fenitoína contém 0,35 mEq (8 mg) de sódio por 100 mg.
- A suspensão oral de fenitoína possui liberação imediata, portanto não deve ser administrada uma única vez ao dia, mas sim dividida em 2 a 3 doses diárias.
- A suspensão oral deve ser agitada antes da utilização da dose.

Formas parenterais

- Armazenar preferencialmente entre 15 ° e 30 °C, em recipiente bem fechado, protegido da luz. Não congelar ou expor a temperatura superior a 40 °C.
- Sob baixas temperaturas, a solução de fenitoína pode formar um precipitado que usualmente se dissolve após ser aquecido a temperatura ambiente; entretanto, não utilizar se a solução não estiver límpida.
- O preparo da solução para infusão deve ser feito imediatamente antes da administração, pela adição da fenitoína a 50 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável.
- A mistura da fenitoína sódica com outros fármacos num mesmo equipo é contra-indicada.
- Após o preparo, coloração levemente amarelada pode surgir, sem, no entanto, alterar a potência da fenitoína.
- A solução de fenitoína é cáustica para os tecidos, por isso o extravasamento deve ser evitado.

ATENÇÃO: interações da fenitoína com expressivo número de fármacos e substâncias proscvem o uso concomitante de medicamentos.

FENOBARBITAL E FENOBARBITAL SÓDICO

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 12.1

Apresentações

- Comprimido 100 mg.
- Solução oral 40 mg/mL.
- Solução injetável 100 mg/mL (fenobarbital sódico).

Indicações^{1, 2, 5}

- Controle de crises epilépticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas (segunda escolha).
- Estado de mal epiléptico (para controle após diazepam).
- Convulsões em neonatos e convulsões febris na infância.

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Porfiria.
- Hipersensibilidade a fenobarbital e outros barbitúricos.
- Dano hepático grave.
- Insuficiência respiratória.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 6}

- Cautela em idosos (indução de confusão mental), pacientes debilitados e crianças (hipercinesia), pacientes com função renal prejudicada (ver apêndice D), insuficiência hepática (ver apêndice C), insuficiência respiratória,

abuso de álcool e psicotrópicos, depressão com ideação suicida, choque hipovolêmico.

- Evitar suspensão abrupta do tratamento em pacientes com exposição prolongada (diminuir diariamente 10% da dose) porque pode desencadear estado de mal epilético.
- Tolerância e dependência física e psíquica podem ocorrer em tratamento prolongado.
- Amamentação: o acúmulo de fenobarbital no leite materno é variável, mas significativa (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}

Adulto

Crises epiléticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas

- 60 a 180 mg, por via oral, à noite.

Estado de mal epilético

- Dose inicial de 10 mg/kg, em infusão intravenosa, à velocidade de 100 mg/minuto.
- Após, infundir à velocidade de 50 mg/minuto até cessarem as convulsões.
- Dose máxima: 1-2 g.

Crianças

Crises epiléticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas e convulsões febris

- 6-8 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 1 a 2 doses.

Estado de mal epilético

- Crianças e lactentes: 5 a 10 mg/kg, por via intravenosa, em dose única, a 30 mg/minutos.
- Adicionalmente, 5 mg/kg/dose, a cada 15-30 minutos, até o controle das convulsões.
- Dose máxima: 40 mg/kg.

Neonatos

Crises convulsivas

- 5 a 10 mg/kg, a cada 20 a 30 minutos, por injeção intravenosa, até concentração plasmática atingir 40 mg/L.

Administração

- Evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial porque a solução é alcalina.
- Infundir lentamente (3 a 5 minutos); não exceder 2 mg/kg/minuto em crianças pequenas, 30 mg/minuto em crianças maiores e 60 mg/minuto em adultos; é preferível a administração em grandes vasos, evitando veias varicosas.
- Monitoramento de pressão arterial, respiração e frequência cardíaca deve ser realizado durante a administração intravenosa de fenobarbital; equipamentos de ressuscitação e ventilação artificial devem estar disponíveis.
- Injeções intramusculares devem ser administradas profundamente em grandes músculos, como glúteo máximo ou vasto lateral; existe risco de abscesso estéril nas aplicações superficiais; não administrar mais de 5 mL em cada injeção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Absorção gastrointestinal rápida.
- Início de ação: 1 hora (oral), 20-60 minutos (intramuscular), 5 minutos (intravenoso).
- Duração da ação de dose única: 10-12 horas.
- Concentração plasmática terapêutica: 10-40 microgramas/mL.

- Fenobarbital é importante indutor de várias isoenzimas microsossomais, principalmente CYP3A4 e CYP1A2.
- Meia-vida de eliminação: 79 horas (adultos), 21-75 horas (crianças), 110 horas (neonatos).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 6}

- Hipotensão, choque, bradicardia, síncope.
- Constipação, náusea, vômito.
- Incoordenação motora, vertigem, ressaca, insônia, sonolência, alucinações, ansiedade, nervosismo irritabilidade, prejuízo de desempenho cognitivo.
- Eczema esfoliativo, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica.
- Agranulocitose, anemia megaloblástica, trombocitopenia.
- Tromboflebite.
- Dano hepático.
- Osteopenia, raquitismo.

Interações medicamentosas ⁵

- Cloranfenicol, IMAO, ácido valproílico, felbamato: pode haver inibição do metabolismo de fenobarbital. Considerar redução de doses deste último.
- O fenobarbital pode reduzir as concentrações plasmáticas e o efeito de: irinotecano, metoxiflurano, voriconazol e delavirdina (uso concomitante contra-indicado); quetiapina e teniposídeo (aumentar as doses destes); anticoagulantes cumarínicos (monitorar INR e, se necessário, ajustar a dose).
- Em uso concomitante com benzodiazepínicos, antidepressivos, álcool e analgésicos opióides, pode haver efeito aditivo de depressão respiratória. Monitorar estreitamente a função respiratória. Considerar redução de doses.
- Com lopinavir, tacrolimo e sirolimo, pode resultar na redução das concentrações plasmáticas destes fármacos. A efetividade do tratamento deve ser monitorada, assim como as concentrações plasmáticas dos imunossuppressores.
- Inibidores de tirosina cinase: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas dos inibidores; aumentar as doses e monitorar efetividade.

Orientações ao paciente ^{2, 4, 5}

- Alertar sobre a importância de informar sobre alergia a fenobarbital ou outro barbitúrico, gravidez, amamentação, bem como a ocorrência de efeitos indesejáveis.
- Alertar para evitar atividades que exijam atenção, como dirigir automóveis e operar máquinas, pelo risco de acidentes.
- Ensinar para utilizar o medicamento preferencialmente de estômago vazio.
- Alertar para não interromper o tratamento.
- Alertar para não usar bebida alcoólica durante o tratamento.
- A eficácia dos contraceptivos orais pode ser prejudicada; portanto, outro método anticoncepcional adicional deve ser utilizado.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Estocar à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), livre de calor, luz direta e umidade.
- A solução para administração intravenosa pode ser diluída em igual volume de solução injetável de glicose 5%, Ringer lactato ou cloreto de sódio a 0,9%.
- Incompatível com os seguintes fármacos em misturas intravenosas: canamicina, cefalotina, cimetidina, clindamicina, fosfato de codeína, ciclizina, droperidol, efedrina, estreptomicina, fenitoína, fenotiazinas, hidralazina, succinato sódico de hidrocortisona, hidroxizina, isoprenalina, levorfanol, metaraminol, metadona, metildopa, metilfenidato, morfina, noradrenalina, oxitetraciclina, pancurônio, papaverina, pentazocina, petidina, ranitidina, suxametônio, tiamina, tubocurarina e vancomicina.

SULFATO DE MAGNÉSIO

(ver página 481)

VALPROATO DE SÓDIO

Rogério Aparecido Minini dos Santos e José Gilberto Pereira

Na Rename 2006: itens 12.1 e 12.2

Apresentações

- Cápsula 288 mg (equivalente a 250 mg ácido valproico).
- Comprimido 576 mg (equivalente a 500 mg ácido valproico).
- Solução oral ou xarope 57,624 mg/mL (equivalente a 50 mg de ácido valproico/mL).

Indicações ^{1, 2, 4-6, 39-41}

- Crises generalizadas tônico-clônicas (tipo grande mal).
- Crises generalizadas mioclônicas.
- Crises generalizadas tônicas e clônicas.
- Crises parciais secundariamente generalizadas.
- Crises múltiplas.
- Crises de ausência.
- Estado de mal epiléptico.
- Transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco, durante latência de lítio).
- Espasmos infantis (Síndrome de West).

Contra-indicações ^{1, 2, 4-6}

- Hipersensibilidade ao valproato de sódio ou ao ácido valproico.
- Doença hepática ativa, disfunção hepática significante ou história familiar de hepatopatias.
- Encefalopatia hepática ou desordens no ciclo da uréia não diagnosticadas.
- Porfíria.

Precauções ^{1, 2, 4-6}

- Hemograma a cada 6 meses e provas funcionais hepáticas mensais nos primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses.
- O risco de hepatotoxicidade (ver apêndice C) está aumentado nas seguintes condições: doença hepática; crianças menores de 2 anos; uso concomitante de vários anticonvulsivantes; desordens metabólicas congênitas; doenças orgânicas de origem cerebral; epilepsia grave acompanhada de retardo mental.
- Pode induzir pancreatite fulminante.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Lactação.
- Suspensão abrupta de tratamento em pacientes epilépticos pode desencadear estado de mal epiléptico.
- Não é recomendado em traumatismo craniano.
- Doses acima de 50 mg/kg/dia não são recomendadas.
- Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em até 40 dias do início do tratamento.
- Cautela em pacientes com potencial para hemorragias ou em uso de anticoagulantes, insuficiência renal e lúpus eritematoso sistêmico.
- Efeitos adversos associados a neurotoxicidade são geralmente dose-dependentes, melhorando com redução ou fracionamento da dose diária.
- Ocorrência de efeitos idiossincrásicos como reações cutâneas, hepatite medicamentosa e efeitos hematológicos graves indicam imediata suspensão do tratamento.
- Leucopenia e trombocitopenia leves e alterações transitórias de transaminases não exigem retirada do medicamento.

Esquemas de administração ^{2, 4-6, 40}

- A dose de valproato de sódio deve ser dada em função do peso e não da idade; ver sugestões de dose na tabela abaixo:

Dose diária de valproato de sódio em relação ao peso corporal

Peso (kg)	Dose diária (mg)*
10 a 24	250
25 a 39	500
40 a 59	750
60 a 74	2.000
75 a 89	1250

*A dose diária deve ser dividida em duas tomadas. Dose máxima diária: 2.500 mg

Adultos

Crises generalizadas e parciais

- De 600 a 2.500 mg, por via oral, em doses divididas; pode haver incrementos semanais até alcançar o efeito farmacológico esperado.

Crises de ausência epiléptica

- De 10 a 15 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 doses; dose usual: 2.000 a 2.500 mg/dia; dose máxima: 60 mg/kg/dia.

Estado de mal epiléptico

- Inicialmente, 15 a 25 mg/kg, por via intravenosa, em injeção lenta, seguida de infusão em solução de cloreto de sódio a 0,9%, na dose de 20 a 30 mg/kg/dia, em velocidade de 1 a 4 mg/kg/hora.

Transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco)

- Inicialmente 20 mg/kg, por via oral, como dose de ataque.
- Ajustar dose até alcançar o efeito terapêutico desejado (750 a 1.500 mg/dia, em 3 doses).
- Dose máxima: 60 mg/kg/dia.
- Administrar durante o período de latência do lítio.

Crianças

Crises generalizadas e parciais

- De 10 a 20 kg de peso: inicialmente, 20 mg/kg/dia, por via oral, em doses divididas, podendo ser aumentadas de acordo com o monitoramento das concentrações plasmáticas.
- Acima de 20 kg de peso: inicialmente, 20 a 30 mg/kg/dia, por via oral, em doses divididas, até o máximo de 35 mg/kg/dia.

Crises de ausência epiléptica

- Inicialmente, 15 mg/kg/dia, por via oral.
- Aumentar semanalmente 5 a 10 mg/kg/dia, até que os efeitos terapêuticos sejam alcançados ou ocorram efeitos adversos.

Síndrome de West

- Inicialmente, 15 mg/kg/dia, por via oral.
- Aumentar em 10 mg/kg/dia, a cada 2 dias até que as convulsões cessem ou dose máxima diária de 100 mg/kg seja alcançada.
- Se as convulsões não estiverem reduzidas ou controladas após 4 a 6 semanas, adicionar ao regime dexametasona 0,4 a 0,5 mg/kg/dia, por via oral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Boa absorção oral. Alimentos retardam a absorção.
- Pico sérico: 1,2 horas.
- Pico de resposta na epilepsia: em 2 semanas.
- Concentração plasmática desejada: 50 a 150 microgramas/mL.

- Cerca de 10% da concentração plasmática alcança o líquido cérebro-espinhal.
- Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.
- O metabolismo hepático pode ser alterado pelo uso concomitante de outros anticonvulsivantes.
- Excreção renal, predominantemente de metabólitos inativos. Pode ser extraído por hemodiálise e diálise peritoneal.
- Meia-vida de eliminação: 6 a 17 horas.

Efeitos adversos ⁵

- Alopecia (5 a 6%), *rash* cutâneo (3%).
- Aumento do apetite (2%), diminuição do apetite (12%), ganho de peso (6%), perda de peso (6%), dor abdominal (5 a 17%), constipação (4%), diarreia (5 a 7%), indigestão (4%), náuseas (7 a 34%), vômitos (9 a 20%).
- Pancreatite fulminante.
- Dores nas costas (2%); bronquites (4%).
- Febre (2%).
- Doenças infecciosas (6%); influenza (3%).
- Amnésia (4%), astenia (3 a 20%), ataxia (7%), vertigem (6 a 12%), cefaléia (10%), sonolência (7 a 16%), tremor (9 a 19%); distúrbios do pensamento (6%), alterações do humor (2%); declínio cognitivo leve.
- Ambliopia (3%), visão embaçada (3%), diplopia (7%).
- Trombocitopenia e leucopenia dose-dependentes (27%).
- Hepatite, hepatotoxicidade, insuficiência hepática (incidência geral 1/10.000); risco aumentado em crianças com menos de dois anos de idade.

Interações medicamentosas ⁵

- Com lamotrigina há aumento da meia-vida desta, determinando toxicidade desta e aumentando o risco de eritemas fatais. Se o uso concomitante for necessário, a dose de lamotrigina deve ser titulada a cada 2 semanas até que o efeito terapêutico seja alcançado, sem que os efeitos adversos graves tenham surgido.
- Com primidona pode ocorrer depressão grave do SNC. Monitorar neurotoxicidade. Se necessário, a dose de primidona deve ser diminuída.
- Associado à carbamazepina, aumenta a toxicidade da carbamazepina e reduz a efetividade do valproato. Monitorar concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Se necessário, a dose de valproato deve ser aumentada.
- Com fenitoína, há alteração das concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Monitorar concentrações plasmáticas de ambos, visando a concentração de equilíbrio estável para cada um.
- Com etossuximida, há aumento do risco de toxicidade desta. Monitorar para alterações nas concentrações plasmáticas de ambos os fármacos.
- Felbamato em associação, pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de valproato. Pode ser necessária a redução da dose do valproato.
- Com lorazepam pode ter aumento das concentrações séricas. A dose de lorazepam deve ser reduzida em 50%.
- Com zidovudina: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas e conseqüente toxicidade da zidovudina. Monitorar o paciente para sinais de toxicidade. Se necessário, reduzir a dose.
- Associado a colestiramina pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de valproato. Administrar a colestiramina no mínimo 3 horas após o valproato. Monitorar o paciente para a efetividade do valproato.
- Associado a mefloquina: pode resultar na perda de controle das convulsões. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato. Ajustar a dose, se necessário. Monitorar o paciente para o controle das convulsões.

- Com aciclovir reduz concentrações plasmáticas de valproato. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato. Considerar a substituição do aciclovir por outro antiviral.
- Com risperidona: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de valproato. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato e amônia. Considerar a redução da dose de risperidona.
- Salicilatos em doses repetidas podem aumentar a concentração de valproato livre. Monitorar ou considerar a possibilidade de usar paracetamol.
- Com oxcarbazepina: pode resultar na redução da efetividade da oxcarbazepina. Monitorar o paciente em relação aos efeitos terapêuticos.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar às mulheres em idade fértil para utilizar métodos seguros de contracepção.
- Alertar para evitar uso de outros medicamentos, incluindo fitoterápicos e chás.
- Orientar para tomar o medicamento com alimentos, para diminuir a irritação gástrica.
- Orientar para não mastigar, quebrar ou triturar os comprimidos de valproato.
- Orientar para a necessidade de ter cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir veículos ou operar máquinas.
- Alertar para não usar bebidas alcoólicas durante o tratamento com valproato.
- Alertar para não suspender abruptamente, devido ao risco de desencadear o estado epiléptico.
- Alertar para notificar sintomas digestivos como náusea e vômitos acompanhados de forte dor abdominal, bem como sinais de fraqueza, letargia, disfunção cognitiva, perda de consciência e do controle sobre as convulsões.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- As formas orais de valproato de sódio devem ser armazenadas em temperaturas controladas entre 15 e 25 °C, protegidas da luz, umidade e calor excessivo. Não expor a temperaturas acima de 30 °C.

ATENÇÃO: valproato de sódio é a primeira escolha para crises generalizadas primárias, de ausência e mioclônicas (estudos de nível I). Atentar para risco de hepatotoxicidade e pancreatite aguda que é maior em crianças com menos de 2 anos de idade, em uso concomitante de vários anticonvulsivantes, em portador de retardo mental ou com doença orgânica de origem cerebral. Testes de função hepática devem ser realizados em todos os pacientes que irão receber valproato, e periodicamente nos primeiros seis meses de tratamento.

12.2 Antidepressivos e estabilizadores de humor

Os distúrbios afetivos constituem um grupo de condições mentais caracterizadas fundamentalmente por alterações de humor. Compreendem depressão, distímia e doença bipolar. Os distúrbios depressivos englobam depressão maior, distímia (neurose depressiva) e tipos não-especificados de depressão. Diversificadas apresentações da doença depressiva não parecem condicionar diferenças de respostas farmacológicas.

A depressão na infância e na adolescência tem sido alvo de interesse dos pesquisadores⁴². É escassa a evidência de benefício de tratamento na criança, talvez por esse tipo de depressão apresentar alto grau de remissão espontânea. Embora ainda haja controvérsia, o tratamento farmacológico seria alternativa posterior à abordagem psicoterápica, sendo aquele reservado a casos mais graves e persistentes, em crianças com mais de 10 anos de idade, administrado sob cuidadosa monitorização, por tempo limitado e em combinação com psicoterapia. Revisão Cochrane⁴³ de 13 estudos que compararam antidepressivos

tricíclicos a placebo concluiu que o tratamento farmacológico não foi eficaz no controle da depressão em indivíduos na pré-puberdade. Até os dias atuais, ainda há a preocupação com a indução de comportamentos suicidas em adolescentes em uso de antidepressivos⁴⁴. Ensaio clínico⁴⁵ que comparou a associação de inibidores seletivos da recaptção de serotonina com terapia cognitivo-comportamental a inibidores seletivos da recaptção de serotonina (INRS) isoladamente mais cuidado clínico usual em adolescentes com depressão moderada a grave demonstrou melhora em 57% e insucesso em 20% ao fim de 28 semanas, não evidenciando que a associação contribuisse para os desfechos em comparação ao grupo controle.

A depressão em gravidez e pós-parto pode requerer tratamento medicamentoso. Revisão Cochrane⁴⁶ avaliou a prevenção de depressão pós-parto por meio de antidepressivos (nortriptilina e sertralina), dados logo após o parto a mulheres que apresentaram o problema em gestações prévias. Não houve clara evidência de benefício, pelo que a profilaxia da depressão pós-parto não é recomendada. Em revisão Cochrane⁴⁷ sobre tratamento da depressão pós-parto, os autores concluem pela insuficiência de evidências que orientem recomendações. Na prática, todos os ISRS aumentam o risco de malformações congênitas, principalmente paroxetina. Administrados no fim da gravidez, expõem os recém-nascidos a risco de 20%-30% em relação a desfechos neonatais: agitação, problemas de tônus e sucção, convulsões, hiponatremia, dentre outros⁴⁸.

Várias têm sido as abordagens para manejo da depressão, incluindo as psicológicas e as farmacológicas. Tratamentos psicológicos breves (16 a 20 sessões) incluem terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento, tratamento de resolução de problemas e terapia interpessoal, mostrando-se eficazes em pacientes com depressão de moderada intensidade que desejem deles participar. Em casos mais graves, coadjuvam a farmacoterapia. Ensaio clínico randomizado⁴⁹ comparou terapia de solução de problemas, farmacoterapia, a combinação das duas e o manejo usual da depressão em serviço de atenção primária. Pacientes de todos os grupos mostraram nítida melhora em 12 semanas. A combinação de tratamentos não produziu resultados superiores ao de cada intervenção isolada.

A farmacoterapia faz-se necessária para casos com sintomas mais intensos, como presença de melancolia ou idéias delirantes. Para pacientes com ideação suicida ou não-responsivos ao manejo inicial, há necessidade de encaminhamento ao especialista para que se faça nova abordagem.

Optando pela farmacoterapia, o profissional dispõe de armamentário variado que inclui antidepressivos específicos e inespecíficos. Dentre os específicos são mais usados os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Antidepressivos de uso corrente têm eficácia e velocidade de início de resposta clínica similares, mas diferem quanto à incidência de efeitos indesejáveis, menor nos agentes mais novos. A maior parte dos estudos demonstra a superioridade dos antidepressivos em relação ao placebo e a semelhança de eficácia quando comparados entre si.⁵⁰ Assim, a escolha dos antidepressivos não se baseia apenas em eficácia, mas em outros critérios que envolvem segurança, tolerabilidade, toxicidade em superdosagem, resposta prévia do paciente ou de um familiar a determinado agente, experiência do médico no manejo de um dado representante, ocorrência de situações especiais que exijam antidepressivos isentos ou com menor grau de alguns dos efeitos adversos e custo⁵¹. Pelo mais favorável perfil de efeitos adversos, ISRS vêm sendo mais prescritos na prática geral.

Metanálise⁵² de dez estudos comparou tricíclicos ou ISRS ou ambos a placebo. Cerca de 56% a 60% dos pacientes responderam bem a tratamento ativo *versus* 42% a 47% a placebo. Baixas doses de tricíclicos foram mais eficazes do que placebo no atendimento primário de pacientes depressivos. Revisão siste-

mática e metanálise⁵³ de 11 ensaios clínicos mostraram similar eficácia entre tricíclicos e ISRS e maior tolerabilidade dos últimos, o que ocasionou menor abandono de tratamento.

Quando os pacientes não respondem a doses adequadas de antidepressivos de primeira escolha, é preciso, em primeiro lugar, verificar sua adesão a tratamento. Se essa é boa, o diagnóstico deve ser reconsiderado, sendo pesquisadas as co-morbidades. Se o tratamento medicamentoso for ainda conveniente, pode-se substituir o fármaco ou adicionar outro antidepressivo ao anterior. Há pouca evidência sobre a alternativa preferível. No caso das associações, o risco de interações medicamentosas deve ser levado em consideração. Adicionar lítio e pindolol (betabloqueador adrenérgico) não se mostrou eficaz em pacientes com depressão resistente ao uso de antidepressivos tricíclicos⁵⁴.

A doença bipolar inclui episódios de depressão maior e mania, sendo diagnosticada quando, ao menos uma vez, um episódio de mania ocorreu na vida do paciente. Lítio é até hoje o fármaco de eleição no manejo da mania. Há quatro indicações principais para uso de lítio em doença bipolar: mania aguda, estados mistos, depressão e prevenção de novos episódios. De todos os agentes denominados de estabilizadores do humor, lítio é o que tem eficácia mais abrangente em relação ao manejo dessas condições⁵⁵. Apresenta como desvantagem retardado início de efeito. Devido a isso, utilizam-se anticonvulsivantes, neurolépticos ou benzodiazepínicos em associação com lítio no início do tratamento. Esses e outros fármacos não superam a eficácia do lítio, sendo também indicados como alternativa em pacientes que têm contra-indicações formais ao uso de lítio.

Amitriptilina é antidepressivo tricíclico. Revisão Cochrane⁵⁶ comparou tolerabilidade e eficácia de amitriptilina com as de outros antidepressivos tricíclicos, heterocíclicos e inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Amitriptilina foi tão eficaz quanto os demais antidepressivos. Porém, foi menos tolerada que os ISRS, ocorrendo menos abandono com esses últimos. Amitriptilina induz maior sedação que outros agentes tricíclicos, o que é vantajoso em pacientes que expressam a depressão por distúrbios do sono (insônia terminal). Também é indicada em dor crônica, incluindo neuropatias periféricas, bulimia e estresse pós-traumático. Nesses casos, as doses empregadas costumam ser menores do que as necessárias ao combate dos distúrbios afetivos.

Clomipramina é, dentre os agentes tricíclicos, o que apresenta menor cardiotoxicidade. Mas, em comparação a moclobemida, demonstrou importante queda nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica⁵⁷. Clomipramina apresenta eficácia no controle da doença do pânico⁵⁸ e na remissão do distúrbio obsessivo-compulsivo⁵⁹ (ver item 12.5, página 578).

Nortriptilina, dentre os tricíclicos, causa a menor hipotensão postural. Ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo⁶⁰ comparou a eficácia de nortriptilina, psicoterapia interpessoal e sua combinação em prevenir ou retardar recorrência de depressão em 187 pacientes com 59 anos ou mais. Os tratamentos ativos foram mais benéficos que o placebo em relação ao desfecho medido. A combinação de intervenções superou psicoterapia isolada e placebo e mostrou tendência a ser mais eficaz que monoterapia com nortriptilina. No manejo da depressão pós-parto, nortriptilina teve o mesmo desempenho de sertralina até 24 semanas de seguimento, tanto na eficácia para a remissão do quadro, quanto para a segurança, embora os perfis de efeitos adversos fossem diferentes para cada fármaco⁶¹. Em dor ciática crônica, nortriptilina, isolada ou em associação com morfina, mostrou pouca eficácia⁶².

Fluoxetina é o protótipo dos ISRS. No tratamento da depressão maior, fluoxetina foi significativamente mais bem tolerada do que tricíclicos, mas a significância clínica desse achado é incerta⁶³. Em casos de superdosagem, o dano foi menor com fluoxetina do que com antidepressivos tricíclicos,⁶⁴ traduzindo-se

por menor número de mortes e hospitalização. Não há diferença de custo-efetividade entre fluoxetina e tricíclicos³². Revisão Cochrane⁴⁷ de um ensaio clínico verificou que fluoxetina foi tão eficaz quanto aconselhamento cognitivo-comportamental no tratamento de depressão pós-parto.

Carbonato de lítio não é superior aos antidepressivos no controle da depressão. Além disso, necessita mais onerosa titulação, e seus efeitos indesejáveis são mais sérios. Preconiza-se o lítio na prevenção de episódios depressivos recidivantes, tanto da doença bipolar quanto da depressão unipolar. O lítio evita o reaparecimento dos episódios de mania e depressão maior, mas não de depressão menor, dentro da doença bipolar. Em pacientes bipolares que recebem lítio profilático regularmente por vários anos, o impacto dessa intervenção tem sido significativamente limitado pelas taxas de abandono de tratamento. Lítio mostra-se eficaz em cicladores rápidos e nos pacientes que têm sintomas psicóticos, bem como parece exercer efeito anti-suicida. O efeito da profilaxia não diminui com o tempo na maioria dos pacientes. O risco de recorrência aumenta nos meses que se seguem à suspensão do lítio⁶⁵. O tratamento com lítio não cura a doença. Em revisão Cochrane⁶⁶ de 9 estudos, lítio, comparativamente a placebo, mostrou maior eficácia em prevenir a recidiva de episódios na doença bipolar. Em distúrbio unipolar, a eficácia é menos robusta. A profilaxia com lítio tem falhado em pacientes que apresentam quatro ou mais episódios de doença bipolar por ano (cicladores rápidos), o que também ocorre com outras medidas terapêuticas. No tratamento da mania, lítio traz benefício definido, superando o placebo após 3-4 semanas de uso³. Em comparação com outros fármacos⁶⁷, superou clorpromazina e mostrou similares resultados aos de haloperidol, olanzapina, valproato de sódio, carbamazepina e lamotrigina em estudos com 4 semanas de duração. Foi superado por risperidona.

Carbamazepina, um antiepiléptico (ver item 12.1, página 539), tem sido usada na doença bipolar, durante o período de latência do lítio. Também foi investigada no tratamento de manutenção em pacientes que não toleram o lítio ou são cicladores rápidos. Revisão⁶⁸ identificou estudos que compararam as respostas a vários agentes em pacientes bipolares cicladores rápidos ($n = 905$) e os que não apresentavam tal característica ($n = 951$). Investigaram-se as respostas a carbamazepina, lamotrigina, lítio, topiramato e valproato, isolados ou em associação com outros agentes, por período médio de 47,5 meses. Falha de tratamento e recorrência foram 2,9 vezes maior nos cicladores rápidos. Não houve clara vantagem com nenhum dos tratamentos, nem superioridade de anticonvulsivantes sobre lítio. Como alternativa no tratamento de manutenção, lítio foi comparado a carbamazepina em 94 pacientes com aos menos dois episódios da doença nos três anos prévios à entrada no estudo. No grupo de lítio, 12/44 pacientes desenvolveram um episódio durante os primeiros três meses do estudo, comparativamente a 21/50 que receberam carbamazepina. Lítio superou carbamazepina em pacientes com hipomania ou mania, não tratados com ele no episódio-índice ($P < 0,01$), e também em pacientes com hipomania prévia, mas não mania ($P < 0,05$). Dentre os 44 pacientes tratados com lítio, 16 (36%) completaram dois anos sem nenhum episódio, comparativamente a 16 em 50 (32%) do grupo da carbamazepina⁶⁹.

Valproato de sódio é anticonvulsivante, usado como adjuvante ou agente alternativo ao lítio em doença bipolar. Revisão Cochrane⁷⁰ de dez ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia de valproato de sódio em episódios agudos de mania em comparação com placebo, lítio, olanzapina, haloperidol e carbamazepina. Ácido valpróico foi mais eficaz que placebo, não apresentou diferenças em relação a lítio e carbamazepina e foi menos eficaz que olanzapina. No entanto, esta induziu mais sedação e ganho de peso. Em relação a aceitabilidade e abandono, os demais fármacos não apresentaram diferenças significativas. Outra revisão Cochrane⁷¹ de um ensaio clínico avaliou eficácia e segurança de prevenção

e tratamento de manutenção com valproato de sódio em comparação a placebo e lítio. Não houve conclusões definitivas. Porém, sugeriu-se similar abandono dos tratamentos de valproato e lítio. Apesar do difundido uso de outros fármacos no tratamento de manutenção da doença bipolar, a evidência atual aponta lítio como agente de escolha, devendo a tomada de decisão basear-se na diferente incidência de efeitos adversos específicos. O *Clinical Evidence* categoriza como benefício definido a intervenção com valproato de sódio em mania⁶⁷.

CARBAMAZEPINA

(ver página 542)

CARBONATO DE LÍTIO

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 12.2

Apresentação

- Comprimido 300 mg.

Indicações¹

- Tratamento agudo da mania.
- Profilaxia do distúrbio bipolar (prevenção de recidivas).

Contra-indicações¹

- Hipersensibilidade ao lítio.
- Indivíduos em insuficiência renal, insuficiência cardíaca e muito debilitados.
- Indivíduos em desidratação e depleção de sódio.

Precauções^{1, 4}

- Os efeitos correlacionam-se às concentrações séricas, pelo que o monitoramento é essencial.
- Toxicidade pode ocorrer mesmo com litemia normal, se houver fatores de descompensação da homeostasia orgânica.
- Monitorar níveis séricos de lítio, com retirada de sangue entre 8 e 12 horas após a dose precedente:
 - 4 dias após início do tratamento.
 - semanalmente, até que haja estabilização.
 - pelo menos a cada 3 meses, após estabilização.
- Reduzir a dose ou interromper o uso na ocorrência de diarreia, vômito e infecção intercorrente (especialmente se estiver associada à sudorese intensa).
- Não é preciso reduzir gradualmente o fármaco, já que nunca ocorre síndrome de abstinência ou efeito rebote.
- Entre todos os pacientes que recebem lítio, cerca de 20 a 30% são refratários ao tratamento.
- A profilaxia com lítio tem falhado em pacientes que apresentam quatro ou mais episódios de doença bipolar por ano (cicladores rápidos) e em obesos.
- Em idosos, administrar doses mais baixas e manter maior monitoramento em virtude da função renal diminuída.
- Cautela em pacientes com psoríase (risco de exacerbação), miastenia grave e submetidos a cirurgias.
- Monitorar função renal (DCE) e função tireoidiana a cada 6-12 meses em esquemas estabilizados.
- Eficácia e segurança não foram determinados em crianças com menos de 12 anos de idade.
- Lactação (ver apêndice B).

- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 5, 8}

Adultos

Tratamento da mania aguda

- De 900 a 2400 mg/dia, por via oral, fracionados em 3 a 4 doses ao dia.

Tratamento profilático da mania em doença bipolar

- De 600 a 1.200 mg/dia, por via oral, fracionados em 12 a 24 horas.

Idosos

Tratamento da mania aguda

- De 300 a 900 mg/dia, por via oral, fracionados em 12 ou 24 horas.
- Incrementos semanais de 300 mg, até a dose capaz de fazer cessar os sintomas.
- Raramente são necessários mais de 900 a 1.200 mg/dia.

Tratamento profilático da mania em doença bipolar

- De 300 a 900 mg/dia, por via oral.

Observação

Ajuste de doses em insuficiência renal

- Depuração de creatinina endógena de 10 a 50 mL/minutos: administrar 50 a 75% da dose usual.
- Depuração de creatinina endógena de menos de 10 mL/minutos: administrar 25 a 50% da dose usual.

Hemodiálise

- Dialisável em 50 a 100%.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 8}

- Rápida absorção; completa em 6 a 8 horas.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Concentração plasmática terapêutica para controle do distúrbio bipolar: 0,8 a 1,4 mEq/L, ocasionalmente acima de 1,5 mEq/L (para casos agudos) e 0,6 a 0,8 mEq/L (para tratamento profilático).
- Início da ação terapêutica e melhora clínica: 1 a 3 semanas.
- Meia-vida de eliminação: 14 a 24 horas (adultos), 18 horas (adolescentes) e acima de 36 horas (idosos).
- Eliminação renal (89 a 98%), em forma ativa.
- Cerca de metade da concentração sanguínea de lítio é excretada pelo leite materno.

Efeitos adversos^{1, 4}

- Os efeitos e gravidade estão relacionados a sensibilidade do indivíduo e altas concentração sérica do lítio.
- Eletrocardiograma (ECG) anormal, arritmia, hipotensão, edema, bradicardia, síncope, bradiarritmia (grave), disritmia cardíaca, hipotensão, disfunção do nodo sinusal.
- Diarréia, náusea (branda), vômito, boca seca.
- Irritabilidade muscular, fraqueza muscular, miastenia grave.
- Tremor fino, hiperreflexia, reflexo tendinoso profundo, sonolência, vertigem, confusão, fadiga, letargia, cefaléia, ataxia, coma, pseudotumor cerebral, aumento da pressão intracraniana, papiledema, convulsões.
- Escotoma transitório, visão turva, nistagmo.
- Albuminúria, glicosúria, oligúria, poliúria, incontinência urinária.
- Leucocitose.
- Hipo e hipertireoidismo, bócio eutireóideo, hiperglicemia, diabetes insípido (sinal de toxicidade grave).

Interações medicamentosas^{4, 5}

- Anticonvulsivantes, neurolépticos ou benzodiazepínicos são associados ao lítio no início do tratamento, durante o período de latência deste.

- Lítio prolonga os efeitos de relaxantes musculares periféricos.
- Interações que devem ser evitadas: inibidores não-seletivos da MAO (hiperpirexia maligna), sibutramina e antidepressivos (síndrome serotoninica), iodeto de potássio (aumento do hipotireoidismo induzido por lítio), relaxantes musculares periféricos (resposta prolongada).
- Aumento do efeito de lítio: AINEs, inibidores da ECA, antagonistas de receptores de angiotensina II e diuréticos (depletors de sódio), antidepressivos, verapamil, tetraciclina e inibidores de COX-2.
- Diminuição do efeito de lítio: clorpromazina, cafeína.

Orientações aos pacientes ^{1,8}

- Alertar para manter adequada ingestão de líquidos durante o uso do medicamento.
- Ensinar que os comprimidos devem ser ingeridos com bastante líquido, a fim de garantir trânsito intestinal.
- Ensinar que os comprimidos podem ser ingeridos com alimentos para diminuir irritação gástrica.
- Alertar para a necessidade de suplementação de sal nos períodos de muito calor, quando há perda de água e sais por sudorese.
- Alertar para evitar mudanças na alimentação que possam reduzir ou aumentar a ingestão de sódio.
- Alertar para evitar bebidas com alto teor de cafeína.
- Alertar sobre a importância de comunicar se surgirem sintomas de hipotireoidismo, como sensação de frio e letargia (é maior o risco em mulheres).
- Alertar para evitar realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Conservar em temperaturas inferiores entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.

ATENÇÃO: a biodisponibilidade de lítio pode variar segundo a formulação farmacêutica.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA

(ver página 114)

CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: itens 12.2 e 12.5

Apresentação

- Comprimido 10 e 25 mg.

Indicações ^{1,4-6,8}

- Tratamento de distúrbios do pânico, associado ou não a agorafobia.
- Tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo.

Contra-indicações ^{1,4-6,8}

- Distúrbios da condução cardíaca e infarto do miocárdio recente.
- Insuficiência hepática.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Fase maníaca do transtorno bipolar.
- Uso de inibidores da MAO nos últimos 14 dias.
- Crianças com menos de 10 anos.

Precauções ^{1, 4, 5, 8}

- A dose diária deve ser administrada após as refeições.
- Nos distúrbios obsessivo-compulsivos, a suspensão deve ser gradual (25% da dose a cada 2 meses).
- O início de efeito é lento, podendo ocorrer nos primeiros dias uma piora do quadro.
- Para o sucesso do tratamento, é importante informar ao paciente sobre a latência de efeito. Benzodiazepínicos podem ser empregados concomitantemente nas primeiras semanas, durante a latência do antidepressivo.
- Cautela em cardiopatas, nefropatas, epiléticos, idosos, portadores de hipertrofia prostática, hipertireoidismo, glaucoma, asma, alcoolismo e em pessoas com idéias suicidas ou distúrbios da cognição.
- Em feocromocitoma, psicoses e uso concomitante com anestésicos há risco de potencializar arritmias e hipotensão.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C. (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{5, 6, 8}**Adultos***Em distúrbio do pânico*

- 5-10 mg/dia, por via oral, com aumento de 10 mg a cada três dias, até 50 mg.
- Após, incremento de 25 mg até o máximo de 75 mg/dia.
- A administração costuma ser em dose única diária.

Em distúrbio obsessivo-compulsivo e ansiedade

- 25 mg/dia, por via oral, em dose única. Aumentar, ao cabo de duas semanas, para 100-150 mg/dia.

Idosos*Ambas as indicações*

- Iniciar com 10 mg/dia, por via oral, em dose única. Aumentar, ao cabo de duas semanas, para 100-150 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Absorção oral variável, mas não sofre interferência da alimentação.
- Meia-vida: 20 a 30 horas.

Efeitos adversos ^{1, 4, 5, 8}

- Sedação (acima de 10%), tontura (acima de 10%), insônia (acima de 10%), cefaléia (acima de 10%), nervosismo (acima de 10%), fadiga (acima de 10%), tremor (acima de 10%), mioclonia (acima de 10%), anorexia (acima de 10%), hipotensão ortostática (1% a 10%), diminuição do limiar convulsivo (1% a 10%), discinesias e síndrome parkinsoniana (1% a 10%), depressão medular (abaixo de 1%), convulsões (abaixo de 1%), disartria (1% a 10%), hipomnesia (1% a 10%), tremores finos de extremidade (1% a 10%).
- Diminuição da libido (acima de 10%).
- Secura na boca (acima de 10%).
- Aumento do apetite (acima de 10%), ganho de peso (acima de 10%), dispepsia (acima de 10%), constipação (acima de 10%), náusea (acima de 10%), diarreia (1% a 10%), vômito (1% a 10%).
- Sudorese (acima de 10%).
- Taquicardia (1% a 10%), palpitação (1% a 10%).
- *Rash*, dermatite, prurido (1% a 10%), fotossensibilidade (abaixo de 1%).
- Retenção urinária (1% a 10%).
- Visão borrada (1% a 10%), dor ocular (1% a 10%).
- Ginecomastia (abaixo de 1%), galactorréia (abaixo de 1%).
- Alopecia (abaixo de 1%).
- Alteração da função hepática.

Interações medicamentosas^{1, 4-6, 8}

- A associação com inibidor da MAO deve ser evitada, pelo risco de crises de hipertensão, hiperpirexia, convulsões, coma e até mesmo morte.
- Os efeitos da clomipramina podem ser diminuídos por carbamazepina, fenitoína e barbitúricos, por aumento do catabolismo.
- Os efeitos da clomipramina podem aumentar por uso concomitante com neurolépticos, fluoxetina, cimetidina (aumento da biodisponibilidade).
- Efeitos anticolinérgicos podem ser acentuados com uso concomitante de anti-histamínicos H₁, antiparkinsonianos e neurolépticos.
- Diuréticos aumentam o risco de hipotensão postural.
- Quinidina, procainamida, formoterol, gatifloxacino aumentam sua cardiotoxicidade.
- Há aumento do risco de toxicidade com o lítio.
- Aumenta o efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes^{1, 4, 5, 8}

- Orientar para evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Recomendar a ingestão após a alimentação para prevenir irritação gástrica.
- Alertar em relação à demora para o início da resposta terapêutica.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar para informar se houver mudança na frequência cardíaca e a levantar-se mais lentamente para evitar hipotensão ortostática.
- Alertar para não suspender o uso de maneira repentina.

Aspectos farmacêuticos^{4, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15-30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: os efeitos terapêuticos podem demorar de 15 a 21 dias para se manifestar. Monitorização contínua de pressão arterial e frequência cardíaca nas semanas iniciais. Não há informação quanto à eficácia e segurança em crianças e adolescentes.

CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 12.2

Apresentação

- Cápsulas 10 mg, 25 mg e 50 mg.

Indicação^{2, 5, 6, 8}

- Tratamento de depressão maior.
- Tratamento da fase depressiva da doença bipolar.

Contra-indicações^{2, 5, 6, 8}

- Distúrbios da condução cardíaca, após infarto do miocárdio.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Uso concorrente de IMAO ou nos 14 dias precedentes.
- Insuficiência hepática.
- Crianças e adolescentes.

Precauções^{4, 5, 8}

- Efeitos sedativos são aumentados com uso de álcool e outros depressores do SNC.
- Pode causar reversão maníaca em pacientes com doença bipolar.

- Cautela em pacientes com doenças cardiovasculares, tendências suicidas, história de etilismo, prostatismo, epilepsia, hipertireoidismo, glaucoma, esquizofrenia.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 4-6, 8}

Adultos

Em ambas as indicações

- Dose de 25 mg, por via oral, uma vez à noite.
- A dose pode ser aumentada a cada 2 dias até 75 a 100 mg/dia, em dose única diária, não ultrapassando a dose máxima de 150 mg por dia.
- Incrementos semanais podem ser de 50 mg até atingir doses terapêuticas entre 150 a 300 mg.
- A dose à qual o paciente respondeu continua a ser dada por 3 a 4 meses, sendo reduzidas à metade, mantendo-se o tratamento até completar 6 a 12 meses para evitar recidivas.
- Na retirada gradual, diminui-se a dose em 25 mg a cada 2 ou 3 dias. Se os sintomas reaparecem, retomam-se os níveis iniciais.

Idosos

- As doses para idosos correspondem à metade da dose para adultos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Absorção oral.
- Metabolismo predominantemente hepático.
- Período de latência: 2 a 3 semanas.
- Pico sérico: 7 a 8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 15 a 39 horas; em idosos pode chegar a 90 horas.

Efeitos adversos^{5, 8}

- Hipotensão ortostática, taquicardia, arritmia, infarto do miocárdio, morte súbita.
- Tremor, fraqueza, sonolência, tontura, cefaléia, insônia, alucinações, ataxia, acidente vascular cerebral, crise convulsiva.
- Secura na boca, gengivite, aumento do apetite, náusea, anorexia, dispepsia, constipação, diarreia.
- Diminuição da função hepática, icterícia.
- Agranulocitose, aplasia medular, eosinofilia, trombocitopenia.
- Efeitos anticolinérgicos: boca seca, midríase, cicloplegia, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrointestinal, taquicardia e em altas doses, delírio.
- Ginecomastia, hiperglicemia, aumento de peso, disfunção sexual.
- Reações alérgicas.
- Sudorese excessiva.

Interações medicamentosas^{5, 8}

- Aumenta o efeito de anticoagulantes cumarínicos, anticolinérgicos, anfetaminas, outros depressores do SNC.
- Tem efeito diminuído por carbamazepina, fenobarbital, rifampicina.
- Tem efeito aumentado por cimetidina.
- Há bloqueio do efeito anti-hipertensivo central de clonidina e guanetidina.
- A associação com IMAO pode ser perigosa, levando a crise caracterizada por hiperpirexia, hipertensão, convulsões, coma e até mesmo morte.
- Eritromicina, claritromicina, droperidol, amiodarona, astemizol, bepridil, hidrato de cloral, cloroquina, disopiramida, dolasetrona, fluconazol, fluoxetina, formoterol, gatifloxacino, moxifloxacino, zolmitriptana, haloperidol e halotano aumentam a cardiotoxicidade de nortriptilina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 6, 8}

- Alertar para evitar uso de bebida alcoólica.
- Orientar que deve ser ingerido após a alimentação para prevenir irritação gástrica.
- Informar sobre a demora no início de resposta terapêutica.
- Alertar para evitar dirigir e operar com máquinas que exijam atenção.
- Orientar para informar mudança de frequência cardíaca e para levantar-se mais lentamente, de modo a evitar hipotensão ortostática.
- Alertar para não suspender o uso de maneira repentina.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

ATENÇÃO: os efeitos terapêuticos podem demorar de 15 a 21 dias para se manifestar. Monitorizar pressão arterial e frequência cardíaca nas semanas iniciais.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA

Elaine Silva Miranda

Na Renome 2006: item 12.2

Apresentação

- Cápsula 20 mg.

Indicações ⁴⁻⁷

- Tratamento de depressão maior.
- Tratamento de distímia.
- Tratamento de depressão pós-parto.
- Ansiedade generalizada, distúrbio do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, bulimia.

Contra-indicações ^{4, 5, 7}

- Hipersensibilidade a fluoxetina.
- Uso concomitante ou prévio e recente de inibidores da monoamina oxidase (MAO).

Precauções ^{4, 5, 7}

- Cautela com reversão maníaca em distúrbio bipolar.
- Possibilidade de síndrome serotoninérgica (hipertermia, rigidez muscular, agitação, instabilidade autonômica).
- Disfunção hepática (ver apêndice C).
- Monitorar perda de peso.
- Se houver necessidade de mudar para inibidor da monoamina oxidase é necessário respeitar um intervalo mínimo de 2 semanas.
- Após uso de fluoxetina, não iniciar tratamento com inibidores da monoamina oxidase por pelo menos 5 semanas.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{4, 5, 7}

Adultos

Depressão e distímia

- 20 mg/dia, por via oral, em dose única pela manhã ou à noite, por no mínimo 6 meses. Dose máxima: 80 mg/dia.
- Doses acima de 20 mg/dia devem ser divididas em tomadas matinais e noturnas.

Ansiedade generalizada, distúrbio do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, bulimia

- Bulimia: 60 a 80 mg/dia.
- Distúrbio obsessivo-compulsivo: 40 a 80 mg/dia.
- Distúrbio do pânico: 10 mg/dia; após 1 semana aumentar para 20 mg/dia.

Idosos

Depressão e distímia

- Idosos: 10 mg/dia, por via oral, em dose única, com aumento para 20 mg após várias semanas de uso.
- Dose máxima: 60 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 7}

- Absorção oral rápida.
- Latência de efeito antidepressivo: 2-3 semanas.
- Biotransformação no fígado, gerando o metabólito ativo norfluoxetina.
- Meia-vida de eliminação: 1-3 dias após dose única e 4-6 dias após utilização por longo período.

Efeitos adversos ^{4, 6, 7}

- Disfunção sexual, incluindo ejaculação precoce, anorgasmia, diminuição da libido e impotência.
- Tremor, insônia/sonolência, ansiedade.
- Náuseas, vômito, xerostomia.
- Palpitações.
- *Rash*, prurido.
- Ganho de peso ou diminuição de peso.
- Complicações perinatais (parto prematuro, admissão em enfermarias especializadas, pobre adaptação neonatal incluindo dificuldade respiratória e cianose, baixo peso ao nascer e menor estatura) em recém-nascidos cujas mães receberam fluoxetina no terceiro trimestre da gravidez. Síndrome de abstinência em alguns recém-nascidos de mães tratadas próximo ao termo.

Interações medicamentosas ⁴⁻⁷

- Aumenta as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos, anti-convulsivantes e benzodiazepínicos.
- Piora sintomas psiquiátricos de buspirona.
- Claritromicina aumenta a toxicidade de fluoxetina por diminuir seu metabolismo.
- Uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase pode induzir “síndrome serotoninérgica”.
- Uso concomitante com ritonavir leva a alteração em funções cardíacas ou neurológicas.
- Fármacos que se liguem fortemente a proteínas plasmáticas, especialmente anticoagulantes, digitálicos e digoxina competem com fluoxetina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para ingerir com alimento, para reduzir a irritação estomacal.
- Alertar que podem ser necessárias quatro semanas ou mais para o início dos efeitos antidepressivos.
- Alertar para não fazer uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 7}

- Armazenar em recipiente hermético, à temperatura ambiente, preferencialmente entre 15 e 30 °C.

ATENÇÃO: o tratamento se inicia com as doses eficazes recomendadas, podendo ser suspenso de uma só vez. Em pacientes com doença recidivante, a terapia por longos períodos (mínimo de 6 meses) deve ser considerada.

VALPROATO DE SÓDIO

(ver página 552)

12.3 Antiparkinsonianos

A doença de Parkinson idiopática é distúrbio neurológico progressivo, caracterizando-se por degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra e por inclusões neuronais conhecidas como corpúsculos de Lewy. As manifestações clínicas da doença resultam do desequilíbrio entre neurotransmissores, o qual é induzido pela degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Com isso, há redução de modulação da dopamina estriatal e, conseqüentemente, exacerbação da modulação colinérgica, indutora das alterações motoras. O objetivo de tratamento é aumentar a estimulação dopaminérgica ou reduzir a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, restabelecendo o equilíbrio dos neurotransmissores. Para alcançar o primeiro aspecto, usam-se agonistas diretos dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida, lisurida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina), precursor de dopamina (levodopa), inibidores da catabolização da dopamina (inibidores da monoamina oxidase B, como selegilina, e da catecol-O-metiltransferase, como entacapona e tolcapona) e amantadina que aumenta a liberação de dopamina dos terminais intactos e inibe a sua recaptação. Fármacos antimuscarínicos usados em doença de Parkinson (biperideno, triexifenidil, benztropina, orfenadrina e prociclidina) opõem-se ao excesso de efeitos colinérgicos centrais. O tratamento não evita a progressão da doença, mas melhora a qualidade de vida e diminui a morbidade associada. Os medicamentos têm efeitos adversos consideráveis que se confundem com manifestações de doenças comuns em idosos. A gravidade do quadro e o estágio da doença determinam a escolha dos antiparkinsonianos, bem como a decisão de usar monoterapia ou fármacos em associação⁷².

Sintomas que se assemelham à doença de Parkinson aparecem em outros distúrbios neurológicos que não respondem aos antiparkinsonianos. Medicamentos, como os antipsicóticos, induzem alterações motoras similares às do Parkinson idiopático.

O tratamento é sintomático e não deve ser iniciado a não ser quando as manifestações prejudicam significativamente as atividades diárias⁷³. Neuroproteção, evitando a progressão da doença, seria meta desejada, mas ainda não evidenciada com nenhum antiparkinsoniano de uso corrente ou outros fármacos testados⁷². Para tratamento, a escolha do medicamento inicial mais adequado deve considerar estágio da doença, sintomas presentes, idade do paciente, outros medicamentos em uso e potenciais efeitos adversos do fármaco a ser selecionado.

Biperideno é anticolinérgico a ser utilizado como terapia inicial, especialmente quando tremor é a manifestação predominante. No entanto, possui vários efeitos adversos, especialmente manifestos nos pacientes mais idosos⁷⁴. Por via intramuscular, oferece rápido alívio dos sintomas em praticamente todos os pacientes.

Levodopa + carbidopa é uma associação sinérgica. Levodopa é precursor de dopamina central e periférica. Na periferia, a conversão é feita pela dopa-decarboxilase circulante. A inibição enzimática por carbidopa ou benserazida diminui

a conversão periférica, fazendo com que maior concentração de levodopa circulante chegue ao sistema nervoso central. Isso exige menores doses de levodopa e reduz os efeitos adversos decorrentes da dopamina periférica. A introdução da levodopa produziu benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduziu-lhes a mortalidade. Levodopa é o fármaco mais eficaz no controle dos sintomas da doença de Parkinson, especialmente rigidez e bradicinesia. Sugere-se que levodopa possa ser tóxica para neurônios da substância negra e que aumente a progressão da doença, sem haver, porém, evidências para apoiar tal hipótese. O maior problema no tratamento com levodopa consiste no aparecimento de flutuações motoras e discinesias associadas a uso prolongado. Pacientes mais jovens são mais vulneráveis ao aparecimento desses sintomas⁷⁵. As complicações motoras são mais comuns nos pacientes jovens do que nos mais velhos. Entretanto, existem algumas circunstâncias nas quais é preferível iniciar o tratamento sintomático com levodopa, ao invés de fazê-lo com agonistas dopaminérgicos. Idade é fator a ser considerado: em pacientes acima de 70 anos, em que o risco de flutuação é menor, levodopa pode ser a escolha inicial. A presença de co-morbidades pode também determinar a seleção inicial. Havendo prejuízo cognitivo, levodopa torna-se a primeira escolha^{74,75}. Levodopa padrão é igualmente eficaz à levodopa de liberação lenta na melhora dos sintomas motores. O emprego dessa última forma farmacêutica, teoricamente, visando a obtenção de estimulação mais continuada de receptores da dopamina, não reduz a taxa de complicações motoras após cinco anos em relação ao tratamento com a apresentação padrão de levodopa. A adição de agonistas dopaminérgicos à levodopa aumenta o grau de controle de sintomas de pacientes em fases avançadas da doença. Levodopa-carbidopa também é indicada em síndrome das pernas inquietas, normalizando os movimentos periódicos das pernas durante o sono e melhorando a qualidade do sono de pacientes comprometidos. Também é eficaz em distonia responsiva a DOPA, doença genética com início em infância ou adolescência e penetrância maior no sexo feminino.

CLORIDRATO DE BIPERIDENO E LACTATO DE BIPERIDENO

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 12.3

Apresentações

- Comprimido 2 mg (cloridrato de biperideno).
- Solução injetável 5 mg/mL (lactato de biperideno).

Indicação^{1, 5, 8}

- Terapia inicial da doença de Parkinson, especialmente quando tremor é a manifestação predominante e não há prejuízo funcional.
- Controle da distonia aguda induzida por antipsicóticos (por via intramuscular).

Contra-indicação^{1, 5, 8}

- Glaucoma de ângulo fechado.
- Retenção urinária.
- Hipertrofia prostática.
- Miastenia grave.
- Obstrução gastrointestinal, megacólon.

Precaução^{1, 4-6, 8}

- Discinesia tardia – há piora com uso de anticolinérgicos.
- Idosos – ajustar dose, porque os vários efeitos adversos são especialmente manifestos nos pacientes mais idosos.
- Pode induzir problemas psiquiátricos, principalmente na esfera cognitiva.
- Fazer avaliação cognitiva, urológica e cardiovascular antes de iniciar tratamento.

- Interromper tratamento ante ocorrência de efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos.
- Cautela quando há problemas cardiovasculares, epilepsia e insuficiências renal e hepática.
- Evitar retirada abrupta, devido a risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração ^{1, 5, 6, 8}

Adultos

Ambas as indicações

- Iniciar com 1 mg, por via oral, duas vezes ao dia.
- Aumentar gradualmente a dose para 2 mg, por via oral, três vezes ao dia.
- Dose de manutenção: 2-8 mg/dia.
- Por via intramuscular: 2-5 mg, a intervalos de 30 minutos, não excedendo a 20 mg em 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6, 8}

- Bem absorvido pelo trato gastrointestinal, mas com biodisponibilidade oral de cerca de 30%, o que sugere extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção urinária, em forma ativa e como metabólitos.
- Pico sérico: 1-2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 18-24 horas.

Efeitos adversos ^{1, 5, 8}

- Constipação, náusea.
- Xerostomia.
- Visão borrada.
- Retenção urinária.
- Confusão mental, excitação, delírio, tontura, déficit de memória, alucinações, agitação, sonolência.
- Taquicardia, arritmias, hipotensão postural.

Interações medicamentosas ⁴⁻⁶

- Cloreto de potássio: risco de lesões gastrointestinais.
- Pode haver aumento dos efeitos anticolinérgicos com o uso concomitante de antidepressivos e anti-histamínicos.

Orientações aos pacientes ^{1, 5, 8}

- Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.
- Alertar para evitar a realização de atividades que aumentam a temperatura corporal, como exercício físico intenso e exposição a calor extremo, pelo risco de desidratação.
- Orientar para ingerir com alimentos para minimizar irritação gástrica.
- Orientar para adotar dieta rica em fibras e boa hidratação para evitar constipação.
- Orientar para instituir boa higiene oral e intensificação do controle mecânico da placa dental em função da xerostomia.
- Alertar para não suspender abruptamente o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{6, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.

LEVODOPA + CARBIDOPA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 12.3**Apresentação**

- Comprimido com 250 mg de levodopa + 25 mg de carbidopa.

Indicação ^{4-6, 8}

- Tratamento sintomático da doença de Parkinson, principalmente quando há prejuízo funcional e cognitivo e em pacientes com mais de 70 anos.

Contra-indicações ^{4-6, 8}

- Hipersensibilidade a levodopa/carbidopa.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Uso concomitante ou nas 2 semanas precedentes de inibidores não-seletivos da MAO.
- Melanoma confirmado ou suspeito.

Precauções ^{4-6, 8}

- Podem ocorrer discinesias em função de dose e duração de tratamento.
- Reduzir dose ou suspender tratamento se surgirem sintomas psiquiátricos.
- Podem ocorrer flutuações motoras (on/off, correspondendo a função motora normal e mobilidade restrita, respectivamente).
- Evitar suspensão abrupta de carbidopa/levodopa.
- Cautela em diabetes melito, doença pulmonar, úlcera péptica, doença cardiovascular, osteomalácia.
- Monitorizar funções hepática (ver apêndice C), renal e hematológica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{5, 8}*Adultos idosos*

- Dose inicial: 250 mg (levodopa) + 25 mg (carbidopa)/dia, por via oral, divididos em duas tomadas (1/2 comprimido, duas vezes ao dia).
- Incrementos de mais 1/2 comprimido (a intervalos de 8 horas), até máximo de 1,5 g.
- A dose média eficaz de levodopa, para maioria dos pacientes, é de 600 a 750 mg/dia.
- Tomar os alimentos.

Observação

- Doses de 50 a 100 mg de carbidopa são necessárias para inibir completamente a dopa-descarboxilase.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 8}

- Absorção gastrointestinal rápida.
- Pico plasmático: 15-45 minutos.
- A inibição da dopa-descarboxilase periférica aumenta substancialmente a quantidade disponível de levodopa que ultrapassa a barreira hematoencefálica.
- Meia-vida de eliminação: 1-2 horas.

Efeitos adversos ^{5, 8}

- Reações de hipersensibilidade (raro).
- Espasmos distônicos dolorosos e flutuações motoras em tratamentos prolongados.
- Neuropatia periférica, síndrome neuroléptica maligna em retirada súbita.
- Hipotensão postural (30%) no início do tratamento, particularmente em idosos.
- Arritmias.
- Alucinações, paranóia, mania, insônia, ansiedade, pesadelos e depressão.
- Anorexia, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico e alterações de gosto no início do tratamento; exacerbação de úlcera péptica.
- Leucopenia, anemia e trombocitopenia.
- Elevação de TGO, TGP, fosfatase alcalina e bilirrubina.
- Coloração avermelhada ou escura da urina.

- Anorexia, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico e alterações de sabor no início do tratamento; exacerbação de úlcera péptica.

Orientações aos pacientes^{5, 8}

- Orientar para, no início do tratamento, evitar administração em jejum para reduzir náuseas e vômitos.
- Com a continuidade do tratamento, orientar para administrar em jejum, antes das refeições, para facilitar absorção e obter níveis plasmáticos adequados.
- Assegurar adoção de horário regular antes das refeições e respeitar esses horários.
- Alertar para dar intervalo de 1 a 2 horas para a ingestão de outros fármacos.
- Orientar para evitar levantar-se subitamente.
- Ensinar a usar meias elásticas.
- Alertar que pode ocorrer coloração avermelhada ou escura da urina.

Interações medicamentosas^{4-6, 8}

- Anticolinérgicos e fármacos dopaminérgicos reduzem esvaziamento gástrico e absorção de levodopa.
- Inibidores da MAO inibem a ação da levodopa e induzem agitação, hipertensão e hiperpirexia.
- Antipsicóticos podem diminuir o efeito de levodopa.
- Antidepressivos tricíclicos podem provocar discinesia e aumento da pressão arterial.
- Alimentos ricos em proteínas podem reduzir absorção de levodopa.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.
- Levodopa, em presença de umidade, sofre rápida oxidação pelo oxigênio atmosférico e escurece.

12.4 Antipsicóticos

Psicoses englobam esquizofrenia e síndromes relacionadas. As situações agudas correspondem às crises psicóticas, tendo múltiplas causas. A doença crônica caracteriza-se pela recorrência de surtos (em 75% dos indivíduos acometidos), intervalados por variados períodos de tempo. O tratamento convencional é feito com antipsicóticos, tais como clorpromazina (mais adequada em fase aguda por seus efeitos sedativos) e haloperidol (no tratamento de manutenção). Cerca de um terço dos pacientes com esquizofrenia é resistente ao tratamento convencional, especialmente aqueles que apresentam sintomas negativos (embotamento afetivo, dificuldade de julgamento, depressão e falta de motivação)^{76,77}. Como os antipsicóticos convencionais induzem importantes efeitos adversos, novos fármacos – antipsicóticos atípicos – foram introduzidos, tais como amisulpirida, clozapina, olanzapina, risperidona, loxapina, molindona, pimozida, quetiapina, sulpirida, ziprasidona e zotepina que parecem ser mais eficazes em reduzir sintomas comparativamente aos antipsicóticos tradicionais, mas causam também efeitos adversos significativos⁷⁶. Com todos os antipsicóticos é necessário balancear benefícios e riscos do tratamento continuado. Este objetiva aliviar sintomas e melhorar qualidade de vida, com o mínimo de efeitos adversos.

Metanálise de 52 ensaios clínicos randomizados, com um total de 12.649 pacientes esquizofrênicos, comparou antipsicóticos convencionais a antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, amisulpirida, quetiapina e sertindol), demonstrando eficácia e segurança similares entre eles. Assim, o tratamento da esquizofrenia aguda deve ser feito preferencialmente com emprego de antipsicóticos tradicionais, reservando os atípicos para situações especiais, em que haja sintomas negativos ou refratariedade ou intolerância ao tratamento convencional^{77,79}.

No tratamento de manutenção, antipsicóticos atípicos foram menos testados, pois a maioria dos estudos avalia seus efeitos durante poucas semanas⁷⁹. Quando ocorre refratariedade a tratamento, clozapina costuma ser indicada, mostrando resultados superiores aos antipsicóticos convencionais em até 2 anos de seguimento⁷⁶. Uma vantagem adicional é a ausência de efeitos extrapiramidais. Já olanzapina não demonstrou vantagem em casos de refratariedade, quando comparada a clorpromazina⁷⁶. No tratamento crônico, a falta de adesão compromete os resultados terapêuticos. Esse aspecto pode ser melhorado com intervenções comportamentais e psico-educacionais⁷⁶. A continuação dos antipsicóticos por pelo menos seis meses após um surto agudo reduz o risco de recaídas em comparação a não-tratamento⁷⁶. Na seleção da terapia devem-se considerar os efeitos adversos dos antipsicóticos e seu custo, que é maior com os antipsicóticos atípicos⁸⁰.

Clorpromazina, dentre as fenotiazinas, é o representante mais estudado, mas a eficácia dos congêneres é similar, sem evidência de superioridade clínica relevante com nenhum deles⁷⁷. Em revisão sistemática Cochrane⁸¹ de 50 estudos controlados por placebo, melhorou os sintomas avaliados por escala de impressão global em seis meses, mas apresentou inúmeros efeitos adversos, particularmente sedação, hipotensão e considerável ganho de peso. Clorpromazina tem indicação em surtos psicóticos e de agitação psicomotora devido a seus efeitos sedativos. Para sedação em pacientes clínicos (em ventilação mecânica, em surtos psicóticos associados a doença grave), clorpromazina atua mais rápida e eficazmente que haloperidol⁷⁷. Revisão Cochrane⁸² de dez estudos demonstrou que pacientes estáveis que receberam clorpromazina agudamente devem continuar o tratamento, pois a incidência de recidivas é menor do que naqueles que suspenderam o tratamento. Tendo moderados efeitos adversos, clorpromazina permanece como um dos mais prescritos medicamentos em esquizofrenia.

Haloperidol, uma butirofenona, tem sido intensamente investigado, demonstrando eficácia na redução das recaídas. Embora possa ser usado em surtos agudos⁸³, é preferencialmente empregado em tratamento de manutenção quando se mostra eficaz, embora apresentando efeitos extrapiramidais. Revisão sistemática⁸⁴ de 21 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo demonstrou melhora global dos pacientes em 6 e 24 semanas, mas também aumentou a incidência de distonia aguda, acatisia e parkinsonismo. Em função desses efeitos adversos, os autores da revisão recomendam que sejam empregados outros antipsicóticos, e que haloperidol não seja mais o protótipo para controle de ensaios clínicos com novos antipsicóticos. Sua forma de decanoato permite administração a intervalos maiores e, sendo injetável, suprime a necessidade de cooperação de pacientes que não se mostram acessíveis a tratamento. Revisão sistemática⁸⁵ de um pequeno ensaio clínico randomizado não identificou diferença de eficácia entre decanoato de haloperidol e haloperidol oral ao fim de quatro meses. Haloperidol associou-se a distonia aguda, acatisia e parkinsonismo.

CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 12.4

Apresentações

- Comprimidos de 25 mg e 100 mg.
- Solução oral 40 mg/mL.
- Solução injetável 5 mg/mL.

Indicações^{1-4, 6-8}

- Manifestações agudas de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos.

13	MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA	
	CARDIOVASCULAR E RENAL	583
13.1	Medicamentos utilizados na insuficiência cardíaca	583
	digoxina	585
	espironolactona	588
	furosemida	590
	hidroclorotiazida	592
	maleato de enalapril	594
	succinato de metoprolol	596
13.2	Medicamentos antiarrítmicos	597
	atenolol	599
	cloridrato de amiodarona	601
	cloridrato de lidocaína	602
	cloridrato de propranolol	603
	cloridrato de verapamil	603
13.3	Medicamentos usados em cardiopatia isquêmica	604
	ácido acetilsalicílico	611
	atenolol	611
	besilato de anlodipino	611
	captopril	613
	cloridrato de propranolol	614
	cloridrato de verapamil	614
	dinitrato de isossorbida	614
	estreptoquinase	615
	heparina sódica	617
	maleato de enalapril	620
	mononitrato de isossorbida	620
	sinvastatina	621
13.4	Anti-hipertensivos	622
13.4.1	Diuréticos	623
	espironolactona	623
	hidroclorotiazida	623
13.4.2	Bloqueadores Adrenérgicos	623
	atenolol	625
	cloridrato de propranolol	625
	metildopa	625
	succinato de metoprolol	626
13.4.3	Bloqueadores de canais de cálcio	626
	besilato de anlodipino	627
	cloridrato de verapamil	627
13.4.4	Inibidores da enzima conversora	
	da angiotensina	627
	captopril	627
	maleato de enalapril	627
13.4.5	Vasodilatadores Diretos	627
	cloridrato de hidralazina	628
	nitroprusseto de sódio	630
13.5	Diuréticos	631
	espironolactona	633
	furosemida	633
	hidroclorotiazida	633
	manitol	633

13.6	Medicamentos usados no choque cardiovascular ..	634
	cloridrato de dobutamina.....	636
	cloridrato de dopamina	637
	cloridrato de epinefrina ou hemitartrato de epinefrina	639
13.7	Hipolipemiente	639
	sinvastatina	641

- Para sedação em pacientes clínicos em ventilação mecânica, quando em surtos psicóticos associados a doença grave.

Contra-indicações ^{1-4, 6-8}

- Pacientes psicóticos com sintomas negativos.
- Feocromocitoma.
- Depressão medular.
- Depressão do sistema nervoso central.
- Hipersensibilidade a clorpromazina e outras fenotiazinas.

Precaução ^{1-4, 6-8}

- Redução progressiva de doses após o controle da crise psicótica.
- Exames de lâmpada de fenda e oftalmoscópico para detectar alterações oculares.
- Utilizar as menores doses pelo menor tempo possível em idosos.
- Suspensão gradual em tratamentos prolongados.
- Cautela em pacientes com epilepsia pela redução do limiar convulsivante.
- Cuidado com idosos ou pacientes debilitados pelo risco de hipotensão postural.
- Cautela em pacientes com insuficiência hepática.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 6-8}

Adultos

Todas as indicações

- Na crise, 25 a 50 mg, por via intramuscular (preferível), repetida a cada 15 minutos até obter sedação. Após: 25 mg, por via oral, duas ou três vezes ao dia. Podem ser utilizados 75 mg, por via oral, em dose única à noite.
- Na manutenção, 75 a 300 mg/dia; dose máxima: 1.000 mg/dia.

Idosos

Todas as indicações

- Em crise ou em manutenção, a dose deve ser a metade ou um terço da dose de adulto.

Crianças

Todas as indicações

- Na crise, 0,5 mg/kg, por via intramuscular, a cada 15 minutos até obter sedação. Dose máxima: 75 mg/dia.
- Na manutenção, em crianças de 1 a 6 anos: 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 6 a 8 horas, ajustando de acordo com a resposta. Dose máxima: 40 mg/dia.
- Na manutenção, em crianças de 6 a 12 anos: 10 mg, por via oral, três vezes ao dia, ajustando de acordo com a resposta.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1-4, 6-8}

- Boa absorção por via oral. Biodisponibilidade de 32%. Formulações líquidas aumentam a biodisponibilidade oral.
- Metabolismo hepático com metabólitos ativos. Crianças tendem a metabolizar este fármaco mais rapidamente que os adultos.
- Excreção renal (menos de 1% na forma ativa).
- Atravessa barreira hematoencefálica, placenta e aparece no leite materno.
- Pico plasmático: 2 a 4 horas (oral), 1 a 4 horas (intramuscular).
- Meia-vida plasmática: 30 horas.

Efeitos adversos ^{1-3, 5, 6}

- Sedação, convulsões em epiléticos, perturbação da regulação da temperatura corporal, delírio, síndrome neuroléptica maligna, estado catatônico.
- Retenção urinária.
- Visão borrada, midríase, aumento da pressão intra-ocular, pigmentação em seqüência de lente anterior, córnea posterior, córnea anterior, conjuntiva e

retina, deficiências funcionais que vão desde a dificuldade de adaptação ao escuro até a cegueira.

- Arritmias cardíacas, hipotensão ortostática.
- Lúpus eritematoso.
- Agranulocitose.
- Icterícia (no início do tratamento), constipação, íleo adinâmico, boca seca.
- Fotossensibilidade, *rash* cutâneo.
- Amenorréia, galactorréia, ginecomastia, hiperprolactemia, hiperglicemia.
- Dor no local da administração intramuscular.

Interações medicamentosas⁴⁻⁶

- Metrizamida (aumento do risco de ataques epilépticos).
- Lítio ou antagonistas da dopamina D2 (fraqueza, discinesia, aumento da possibilidade de sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais).
- Gatifloxacino ou gemifloxacino (aumentam o risco de cardiotoxicidade – parada cardíaca, QT prolongado, *torsades de pointes*).
- Procarbazina (aumentam a depressão no SNC e de depressão respiratória).
- Relatos de interações moderadas com:
 - Diminuição dos níveis séricos: biperideno, triexifenidil.
 - Diminuição da eficácia antipsicótica: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina.
 - Aumento do risco de hipotensão: anti-hipertensivos.
 - Aumento da depressão do SNC: opióides, ansiolíticos, álcool, hipno-sedativos, anestésicos gerais.
 - Aumento dos efeitos anticolinérgicos: atropina, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos.

Orientações aos pacientes^{1-3, 6-8}

- Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas ou sedativos.
- Orientar para notificar o aparecimento de movimentos involuntários.
- Alertar para a importância de não suspender o tratamento abruptamente.
- Orientar para a exigência de cautela com atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas.
- Informar mulheres em idade fértil sobre os riscos e aconselhar a comunicar suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos^{4, 6-8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz. A solução injetável pode ser diluída em cloreto de sódio 0,9%.
- A manipulação requer uso de máscaras e luvas de borracha, pois pode causar dermatite de contato grave em pessoas sensíveis.

HALOPERIDOL E DECANOATO DE HALOPERIDOL

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 12.4

Apresentações

Haloperidol

- Comprimidos de 1 mg e 5 mg.
- Solução oral 2 mg/mL.
- Solução injetável 5 mg/mL.

Decanoato de haloperidol

- Solução injetável com 50 mg/mL (forma injetável de depósito).

Indicações¹⁻⁸

- Tratamento de manifestações agudas de esquizofrenia e transtornos psicóticos.

- Controle de agitação psicomotora aguda em síndromes demenciais em idosos, intoxicações exógenas e síndromes cerebrais orgânicas.
- Tratamento de manutenção de esquizofrenia e transtornos psicóticos.
- Tratamento de manutenção de pacientes psicóticos sem adesão a tratamento oral (decanoato de haloperidol).

Contra-indicações^{1-4, 6-8}

- Coma ou depressão do sistema nervoso central.
- Supressão medular.
- Porfiria.
- Feocromocitoma.
- Lesão nos gânglios de base.
- Hipersensibilidade a haloperidol.

Precauções¹⁻⁸

- A suspensão de tratamentos longos deve ser lenta e gradual, pelo risco de recaídas.
- As doses devem ser reduzidas em idosos.
- Tratamento agudo de crianças não é recomendado.
- Evitar retirada abrupta.
- Discinesia tardia acentua-se com a suspensão do antipsicótico e o uso de antiparkinsonianos.
- Cautela em pacientes com epilepsia, doença de Parkinson, problemas cerebrovasculares e cardiovasculares, doença respiratória, glaucoma de ângulo estreito, insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal, hipertiroidismo, distúrbios metabólicos (hipocalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1-3, 6-8}

Adultos

Tratamento agudo

- Em *bolus*, via intravenosa, 15 a 24 mg; repetir dose a cada 30 minutos e, após sedação, administrar 50% da dose máxima a cada 6 horas.
- Infusão contínua: até 600 mg/dia, 1 a 40 mg/hora.

Tratamento de manutenção

- Haloperidol: 0,5 a 5 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas.
- Dose de manutenção 30 mg/dia.
- Dose máxima: 100 mg/dia.

Idosos

Tratamento agudo

- Iniciar com metade da dose para adultos jovens.

Tratamento de manutenção

- Iniciar com metade da dose para adultos jovens.

Crianças

Tratamento de manutenção

- De 0,25 a 0,5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 ou 3 tomadas.
- Dose máxima: 10 mg/dia.

Observações

- A forma de depósito (decanoato de haloperidol) não pode ser administrada por via intravenosa.
- O decanoato, em forma de depósito, corresponde a 10 a 15 vezes a dose oral administrada, por via intramuscular profunda, a intervalos de 3 ou 4 semanas. A rotação de sítios de injeção é fundamental.
- A forma líquida oral pode ser ingerida junto com água ou sucos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes¹⁻⁸

- Boa absorção gastrointestinal.

- Pico de concentração plasmática:
 - Haloperidol 3 a 6 horas (oral) e 10 a 20 minutos (intramuscular).
 - Decanoato de haloperidol: 3 a 9 dias.
- Meia-vida de eliminação:
 - Haloperidol: 12 a 38 horas (oral), 17 a 25 horas.
 - Decanoato de haloperidol: aproximadamente 3 semanas.
 - Duração do efeito de decanoato: 3 a 4 semanas.
 - Não é necessário aumento de dose em função de diálise.

Efeitos adversos¹⁻⁶

- Sintomas extrapiramidais (parkinsonismo, distonia aguda, acatisia e discinesia tardia), sedação, hipotensão, efeitos anticolinérgicos, interferência na liberação do hormônio de crescimento, aumento da prolactina, secreção inapropriada do hormônio antidiurético (HAD), síndrome neuroléptica maligna.
- Agranulocitose.

Interações medicamentosas⁴⁻⁶

- Com prometazina e benzodiazepínicos, inexistem estudos que comprovem sinergia com essas associações.
- Com alprazolam, diminui a necessidade de haloperidol, reduzindo também seus efeitos adversos.
- Com lítio, administrar durante o período de latência do lítio para pacientes em crise maníaca.
- Com antiparkinsonianos anticolinérgicos (biperideno, triexifenidil) – efeito corretivo de parkinsonismo e distonia aguda.
- Diminuição dos efeitos de haloperidol: carbamazepina, rifampicina e rifapentina.
- Aumento de efeitos de haloperidol: fluvoxamina, fluoxetina, bupropiona.

Orientações aos pacientes^{1, 7, 8}

- Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas ou sedativos.
- Alertar para notificar o aparecimento de movimentos involuntários.
- Orientar para não suspender tratamento abruptamente.
- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Informar mulheres em idade fértil quanto aos riscos e aconselhar a comunicar suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos⁵⁻⁸

- Conservar a temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.
- Evitar o congelamento das formas líquidas. Não refrigerar a forma injetável de deposição.
- Incompatibilidades: solução oral de haloperidol com xarope de citrato de lítio; lactato de haloperidol diluído em cloreto de sódio 0,9% precipita quando a concentração final de haloperidol for igual ou superior a 1 mg/mL; solução injetável de haloperidol (5 mg/mL) com heparina sódica e nitroprusseto de sódio.

12.5 Ansiolíticos e hipno-sedativos

Insônia é a crença, por parte do paciente, de que não está dormindo suficientemente. Não é, pois, uma doença para a qual um hipnótico represente a cura, mas sim um sintoma decorrente de várias causas⁸⁶. A insônia pode ser primária (sem causa definida) ou secundária a problemas orgânicos ou psicológicos. Classifica-se em temporária (por exemplo, em resposta à alteração do ritmo diurno após viagens aéreas intercontinentais) ou crônica⁸⁷. A insônia transitória constitui-se na única indicação bem comprovada de hipnóticos. A insônia crônica, sem uma síndrome psiquiátrica definida associada, deve ser manejada com medidas não-

medicamentosas. Em insônia secundária a alguma condição física, ou ao uso de determinadas substâncias ou a algum transtorno psiquiátrico, o tratamento deve objetivar a correção da causa primária do distúrbio do sono. Durante longo tempo utilizaram-se barbitúricos, hidrato de cloral e meprobamato como hipnóticos. Estes foram posteriormente substituídos por benzodiazepínicos porque apresentam maior índice terapêutico e menor potencial para induzir tolerância e dependência física. Metanálise, envolvendo 45 ensaios clínicos randomizados, confirmou a eficácia de benzodiazepínicos em diminuir a latência do sono e prolongar sua duração. A melhora global, no entanto, não foi muito maior do que a observada no grupo placebo. Eventos adversos foram mais comuns com os sedativos *versus* placebo⁸⁸. Logo, os benefícios desses fármacos não parecem justificar o aumento de risco. Hipnóticos devem ser usados com cuidado em idosos (risco de aumento de ataxia, confusão mental e quedas com fraturas) e não se justificam em crianças, exceto como uso ocasional em terror noturno e sonambulismo. Embora alguns benzodiazepínicos – estazolam, flurazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam e triazolam – se apresentem no mercado como agentes hipnóticos específicos, todos os representantes são similares com relação ao efeito sedativo. As principais diferenças entre eles, algumas vezes traduzindo-se em vantagens terapêuticas, são farmacocinéticas. Zopiclona, zolpidem e zaleplona foram hipnóticos introduzidos como alternativas por não apresentarem os efeitos adversos associados às benzodiazepinas, tais como tolerância, dependência física, sintomas de abstinência e diminuição de desempenho psicomotor⁸⁹. Revisão sistemática⁹⁰ de 24 ensaios clínicos randomizados (n = 3909) avaliou eficácia clínica e custo-efetividade de zaleplona, zolpidem e zopiclona *versus* benzodiazepinas (diazepam, loperazolam, lorazepam, nitrazepam, lormetazepam, temazepam) no manejo agudo de insônia. Observaram-se mais similaridades do que diferenças entre todos os agentes de mesma ou diversa classe farmacológica. Quanto à avaliação econômica, ela é limitada nessa área. Contemporaneamente, a única variável diferencial é o custo individual dos fármacos.

A ansiedade não é primariamente doença ou sintoma de doença, mas sim uma emoção básica, essencial ao desempenho adequado do homem. Algumas vezes, no entanto, atinge graus patológicos, prejudicando esse mesmo desempenho e provocando sofrimento de tal intensidade que exige intervenção terapêutica⁸⁶. Atualmente a ansiedade patológica diferencia-se em várias entidades que respondem de forma diversa aos ansiolíticos. Correto diagnóstico da alteração, conhecimento de seu curso natural e identificação de sua sensibilidade a um fármaco específico são essenciais à terapia. Para manejo de ansiedade existem medidas não-farmacológicas (psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental) e medicamentos. Os principais fármacos utilizados contemporaneamente no tratamento da ansiedade incluem benzodiazepínicos, buspirona, antidepressivos, inibidores da monoamino oxidase (MAO) e bloqueadores beta-adrenérgicos.

Todos os derivados benzodiazepínicos possuem propriedades farmacológicas semelhantes. Não existem dados que mostrem superioridade de nenhum deles como ansiolítico. Até recentemente constituíam a primeira escolha para tratamento de ansiedade generalizada e ansiedade atípica⁹¹. Atualmente, em muitos dos distúrbios de ansiedade, dá-se preferência aos antidepressivos, quer clomipramina, quer inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Em estresse pós-traumático, recomendam-se terapia cognitivo-comportamental e ISRS (como fluoxetina e paroxetina). Em manejo de ansiedade generalizada, benzodiazepínicos vêm sendo progressivamente substituídos por antidepressivos, explorando-se ainda os efeitos dos primeiros sobre sintomas somáticos, em particular no início do tratamento^{91,92}. Considerando os riscos do uso prolongado, ainda que pequenos, benzodiazepínicos deixaram de ser primeira escolha no tratamento de longo prazo do transtorno de ansiedade generalizada⁹¹. Benzodiazepínicos estão indi-

cados em reações agudas de estresse, embora não existam estudos satisfatórios a respeito, provavelmente devido à alta incidência de resolução espontânea desses casos. No distúrbio obsessivo-compulsivo, clomipramina e ISRS mostraram-se equivalentes em eficácia. Todos os ISRS são similares em eficácia e segurança em todas as idades, devendo ser empregadas doses superiores às usadas em depressão⁹³. Os ISRS substituíram os benzodiazepínicos porque têm mais favorável perfil de efeitos adversos e menor toxicidade em casos de superdosagem⁹⁴. Benzodiazepínicos também foram discutidos como fármacos coadjuvantes da anestesia geral (ver item 1.1.3, página 56), indicados em estado de mal epilético (ver item 12.1, página 539), como relaxantes musculares centrais e no controle da abstinência ao álcool.

Diazepam é o protótipo dos benzodiazepínicos, apresentando eficácia como ansiolítico e hipno-sedativo similar à dos demais representantes do grupo. É administrado por tempo curto para evitar dependência física e síndrome de abstinência. Por sua longa ação, acarreta sedação diurna quando usado como hipnótico⁹⁵. Em idosos, deve ser administrado em baixas doses, com monitoramento de efeitos adversos.

Clonazepam é benzodiazepínico já discutido no item 12.1, página 539. Em epilepsia mioclônica⁹⁶ e em mioclonia ortostática⁹⁷ em idosos mostrou algum efeito, embora as evidências sejam fracas. Devido à inadequada evidência para fundamentar sua eficácia em mioclonias, foi retirado da Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde em 2005. Valproato de sódio é considerado primeira escolha nessa circunstância. Clonazepam seria segunda escolha em casos refratários²².

Clomipramina é antidepressivo tricíclico, considerado segunda escolha no tratamento do transtorno do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo e ansiedade generalizada devido à maior incidência de efeitos adversos em comparação com novos antidepressivos⁹².

DIAZEPAM

(ver página 63)

CLONAZEPAM

(ver página 544)

CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA

(ver página 561)

13 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR E RENAL

Lenita Wannmacher

13.1 Medicamentos utilizados na insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca é a incapacidade de o coração manter fluxo sanguíneo suficiente para atender demandas metabólicas sem aumento anormal de pressões de enchimento ventricular. Pode decorrer de anormalidades de esvaziamento (função sistólica ou inotrópica) ou de enchimento ventricular (função diastólica). Independentemente da etiologia, a insuficiência funcional provoca aumento de pressões de enchimento do ventrículo acometido e de pressões venosas a montante. A intensidade da insuficiência cardíaca é clinicamente classificada pelo grau de limitação funcional, o que confere razoável predição prognóstica. Muitos ensaios clínicos utilizam a classificação funcional como critério de seleção de pacientes e avaliação de eficácia.

O tratamento da insuficiência cardíaca objetiva diminuição de sintomas, melhora de qualidade de vida e aumento de sobrevida. Definidos benefícios provêm de múltiplas medidas não-medicamentosas (exceto exercício que mostra benefício provável) e diferentes fármacos (inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, betabloqueadores adrenérgicos e digoxina)⁹⁸. Alguns são usados em associação, quer para aumentar a eficácia, quer para exercer efeito corretivo sobre reações adversas comuns. Tratamento combinado de bloqueadores de receptores de angiotensina II e inibidores da enzima de conversão de angiotensina leva a maior redução de mortalidade cardiovascular e de admissões hospitalares por insuficiência cardíaca do que o uso isolado de inibidores da ECA⁹⁸. Medicamentos utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca para melhora de sintomas, sem afetar mortalidade, compreendem digitálicos e diuréticos. Vasodilatadores (particularmente inibidores da enzima de conversão da angiotensina II) e betabloqueadores adrenérgicos mostraram ser capazes de aumentar sobrevida em diversos ensaios clínicos. Espironolactona, administrada em pacientes graves já em uso de outros tratamentos, reduz mortalidade, mas aumenta o risco de hipercalcemia⁹⁸. A redução de mortalidade induzida por qualquer tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção diastólica é desconhecida⁹⁸.

Edema agudo de pulmão é situação emergencial que ocorre quando a transudação de líquido de capilares pulmonares excede a drenagem linfática. A associação de vários fármacos e outras medidas é altamente eficaz em reverter o quadro em pacientes atendidos em tempo. O manejo clínico básico visa a corrigir ou eliminar fator desencadeante e reduzir pré-carga. Pacientes são mantidos em posição sentada, com as pernas para fora da cama, para reduzir retorno venoso. Recebem oxigenioterapia e opióide intravenoso (2 a 5 mg de morfina). Estando a pressão arterial sistêmica mantida, nitratos por via sublingual rapidamente reduzem pré-carga. O mesmo faz furosemida intravenosa por reduzir o volume circulante⁹⁹.

Digoxina aumenta a força contrátil miocárdica, pelo que é usada em insuficiência cardíaca. Resultados de ensaios clínicos mostraram aumento de mortalidade com outros agentes inotrópicos positivos em comparação a placebo em 6-11 meses, pelo que o grupo fica representado somente por digitálicos⁹⁸. Efeito de digitálicos sobre mortalidade foi avaliado em ensaio clínico¹⁰⁰ que randomizou 6800

pacientes com insuficiência cardíaca, fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 45% ou menos e ritmo sinusal para receberem digoxina ou placebo. Não houve qualquer efeito sobre mortalidade global ou cardiovascular. Ocorreu tendência a diminuir risco de morte atribuída a agravamento de insuficiência cardíaca. Houve 6% menos internações no grupo randomizado para digoxina e menos pacientes foram hospitalizados por piora de insuficiência cardíaca. Análise posterior desse estudo demonstrou que pacientes com nível sérico de digoxina entre 0,5 µg/mL e 0,8 µg/mL tiveram redução significativa de 6,3% na mortalidade comparativamente a placebo¹⁰¹. Pacientes com níveis acima de 1,2 µg/mL apresentaram aumento significativo de 11,8% sobre a mortalidade. Digoxina com níveis séricos intermediários não se associou a mortalidade. Em outra revisão sistemática¹⁰² de 13 estudos controlados por placebo e realizados em insuficientes cardíacos com ritmo sinusal, digoxina reduziu sintomas e hospitalizações, sem afetar mortalidade. Assim, digoxina é fármaco inotrópico que melhora sintomas de pacientes em insuficiência cardíaca sem interferir com mortalidade.

Espironolactona é diurético antagonista de aldosterona e retentor de potássio, empregado pelo efeito corretivo da hipopotassemia induzida por tiazídicos. Efeitos benéficos sobre a mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca foram identificados em ensaio clínico¹⁰³, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo que testou espironolactona (25 mg/dia) em 1663 pacientes com classe funcional III ou IV, em uso de IECA, diurético de alça e, em muitos casos, digoxina. Após seguimento médio de 24 meses, o estudo foi interrompido devido aos resultados favoráveis sobre a mortalidade por todas as causas no grupo que utilizou o diurético em comparação ao placebo (35% *versus* 46%; RR = 0,70; IC95%: 0,60-0,82). Aumento do número de internações e morte secundária a hipercalemia foram descritos com o uso da espironolactona nos pacientes com insuficiência cardíaca, sugerindo uma necessidade de maior monitorização e cuidado com este efeito adverso¹⁰⁴.

Furosemida é diurético que atua em alça de Henle, com efeito diurético intenso, rápido (30-60 minutos) e relativamente curto (4-6 horas). Em insuficiência cardíaca, tem uso restrito para tratamento de edema agudo de pulmão, reduzindo o volume circulante e diminuindo a pré-carga. Mantém eficácia mesmo com filtração glomerular até 5 mL/minuto, podendo ser também usado em insuficiência renal crônica.

Hidroclorotiazida é diurético tiazídico de potência intermediária, sendo indicado em pacientes com insuficiência cardíaca leve e para tratamento de hipertensão arterial sistêmica. Não há efeito quando a filtração glomerular é inferior a 30 mL/minuto. Produz diurese em 1 a 2 horas após a administração oral, com duração de efeito de 12 a 24 horas, o que propicia uma administração diária, pela manhã. Utilizado há vários anos e considerado fundamental na terapia atual da insuficiência cardíaca, não demonstrou efeitos sobre mortalidade. Aumentando a excreção de sódio e água, contrabalança a retenção hidro-salina secundária à diminuição da perfusão renal. Diminui pré-carga e, portanto, reduz pressões de enchimento ventricular. Hidroclorotiazida também corrige edema de origem renal e hepático. É usado no tratamento de hipercalcúria em pacientes com litíase urinária e no tratamento do diabetes insípido. Na hipertensão arterial sistêmica tem definido benefício quanto à morbimortalidade.^{105, 106}

Enalapril é inibidor da enzima de conversão de angiotensina II (IECA), não diferindo em eficácia dos outros representantes do grupo, como demonstrado em revisão sistemática¹⁰⁷. Os IECA diminuem mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, devendo ser precocemente administrados, com o objetivo de alterar progressão de doença e prevenir eventos isquêmicos. Enalapril foi testado *versus* placebo no estudo CONSENSUS¹⁰⁸, em que a mortalidade foi de 26% e 44%, respectivamente com o fármaco e o placebo, após seis meses.

Logo, enalapril propiciou sobrevida de 18 pacientes a cada 100 tratados, correspondendo a NNT de somente 5 pacientes para evitar uma morte. Em ensaio clínico¹⁰⁹ realizado em pacientes com classes funcionais II e III, houve redução de 16% na mortalidade total e de 22% na mortalidade por progressão de insuficiência cardíaca. Em pacientes com insuficiência cardíaca subclínica (assintomáticos com fração de ejeção inferior a 35%), houve tendência à redução na mortalidade total e queda significativa de 29% na mortalidade por insuficiência cardíaca, além de diminuição em 20% de hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo tratado com enalapril¹¹⁰. Dentre os IECA, enalapril foi escolhido pela comodidade posológica, pois apresenta maior meia-vida do que captopril, permitindo maior espaçamento entre doses.

Metoprolol é bloqueador seletivo de receptores beta-1 adrenérgicos, podendo ser usado em todas as classes funcionais de insuficiência cardíaca, em conjunto com inibidores da ECA e diuréticos. Determina bloqueio da estimulação simpática continuada, característica da situação crônica de insuficiência esquerda, com benefícios na sobrevida de pacientes com disfunção sistólica. Na insuficiência cardíaca há predisposição a arritmias. Adicionalmente, seu efeito antiarrítmico parece ser particularmente útil para os benefícios de longo prazo em insuficiência cardíaca. Metoprolol mostrou benefício absoluto similar aos de carvedilol e bisoprolol no ensaio MERIT-HF,¹¹¹ tendo NNT de apenas 26 pacientes para redução de uma morte no período de um ano de tratamento. No ensaio COMET,¹¹² mortalidade por todas as causas foi de 34% com carvedilol e 40% com metoprolol ($P = 0,0017$). O desfecho composto de mortalidade e admissão hospitalar de todas as causas ocorreu em 74% com carvedilol e 76% com metoprolol ($P = 0,122$). Os fármacos não diferiram quanto a efeitos adversos e suspensão de tratamento. Esse estudo tem sido questionado por não ter empregado as doses plenas de succinato de metoprolol (outro sal) utilizadas no estudo MERIT. Apesar do que mostra o estudo COMET, os resultados marcantes de estudos que compararam betabloqueadores a placebo demonstram que é mais importante decidir a utilização deste grupo farmacológico do que escolher o representante dos betabloqueadores a ser administrado. Com dados do estudo COMET, avaliaram-se hospitalizações com subsequente mortalidade. O risco de morte foi maior nos pacientes que suspenderam o betabloqueador ou reduziram sua dose. Esse aumento de mortalidade foi só parcialmente explicado pelo pior prognóstico desses pacientes¹¹³. Mais recente análise dos dados do COMET, mostraram que carvedilol supera metoprolol em vários desfechos vasculares, fato que aponta para outro efeito cardioprotetor independente do bloqueio beta-1 adrenérgico¹¹⁴.

DIGOXINA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 13.1

Apresentações

- Comprimido 0,25 mg.
- Elixir 0,05 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4, 5}

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Taquicardias supraventriculares (particularmente fibrilação atrial).

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (com exceção de fibrilação atrial e falência cardíaca concomitante).
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

- Taquicardia ou fibrilação ventricular.
- Bloqueio completo intermitente.
- Bloqueio atrioventricular de segundo grau.
- Hipersensibilidade à digoxina.

Precauções ^{1, 2, 4-6}

- Em insuficiência renal grave e em idosos com déficit de função renal, há necessidade de ajuste de esquema (ver apêndice D).
- Deve-se evitar uma possível perda de potássio, pelo risco de intoxicação digitalica. O potássio pode ser suplementado ou preservado pela administração de diuréticos poupadores do íon.
- Determinação de níveis plasmáticos é especialmente útil em pacientes com déficit de função renal, e diminuiu a incidência de intoxicação digitalica de 25% para 2%.
- Para o monitoramento sérico do fármaco, a coleta do material deve ser realizada pelo menos 6 horas após a administração da dose.
- Cautela em pacientes com infarto recente, cardioversão elétrica (baixa voltagem), hipóxia, pericardite constrictiva crônica, disfunção tireoidiana, hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Evitar administração intravenosa rápida (náusea e risco de arritmias).
- Neonatos prematuros são especialmente sensíveis ao fármaco, e reduz-se e individualiza-se a dose de acordo com o grau de maturidade, já que a depuração renal aumenta com o desenvolvimento.
- Crianças com mais de 1 mês de idade normalmente necessitam de doses proporcionalmente maiores com base no peso corporal e área de superfície corporal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5}

Adultos

Insuficiência cardíaca

- Digitalização rápida: raramente usada. Início: 0,8 a 1,6 mg, por via oral, nas primeiras 24 horas.
- Manutenção: 0,25 a 0,50 mg, por via oral, uma vez ao dia; dose de 0,50 mg deve ser fracionada a cada 12 horas para evitar náusea.

Taquicardias supraventriculares

- 0,125 a 0,25 mg, por via oral, diariamente. A dose de manutenção é determinada pela frequência cardíaca em repouso que não deve cair abaixo de 60 bpm.

Crianças

Insuficiência cardíaca

Digitalização rápida:

- Prematuros: 0,020 a 0,030 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- Neonatos: 0,025 a 0,035 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 1 a 24 meses de idade: 0,035 a 0,060 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 2 a 5 anos de idade: 0,030 a 0,040 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 5 a 10 anos de idade: 0,020 a 0,035 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- Acima de 10 anos de idade: 0,010 a 0,015 mg/kg, por via oral (elixir), de 12/12 ou 8/8 horas.
- A dose inicial a ser administrada deve conter metade do total calculado para cada paciente.

Digitalização de manutenção:

- 20% a 30% da dose de digitalização para prematuros e 25% a 35% da dose de digitalização para os demais pacientes pediátricos, via oral (elixir).
- 2 a 5 anos de idade: 0,010 a 0,015 mg/kg, por via oral (comprimido), de 12/12 ou 8/8 horas.
- 5 a 10 anos de idade: 0,007 a 0,010 mg/kg, por via oral (comprimido), de 12/12 ou 8/8 horas.
- Acima de 10 anos de idade: 0,003 a 0,005 mg/kg, por via oral (comprimido), de 12/12 ou 8/8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- A biodisponibilidade oral é de 60% a 80% para comprimidos e de 70% a 85% para elixir.
- A administração do fármaco com alimento reduz a taxa de absorção do mesmo, porém não altera o total absorvido. Entretanto a ingestão concomitante de alimentos ricos em fibra pode reduzir a extensão da absorção, sendo recomendada sua administração 1 hora antes da alimentação ou após um período de 2 horas da mesma.
- A via preferencial é a oral. Via intravenosa só se justifica em situações emergenciais e em pacientes com via oral indisponível.
- A resposta inicial após a administração do comprimido ou elixir do fármaco ocorrem entre 30 minutos a 1 hora e a resposta máxima entre 2 a 6 horas.
- Níveis plasmáticos terapêuticos variam entre 0,5 a 2 nanogramas/mL. É importante manter os níveis séricos abaixo de 1,2 nanogramas/mL, porque valores mais altos associam-se a aumento absoluto de mortalidade. Concentrações entre 0,5 e 0,8 nanogramas/mL associam-se a menor taxa de mortalidade.
- Meia-vida de eliminação: 36 horas (DCE normal); para pacientes com alteração da função renal, a meia-vida pode variar entre 3,5 a 5 dias.
- Na ausência de dose de ataque, ocorre equilíbrio entre o administrado e o excretado (platô) em torno do sexto dia (quarta meia-vida).
- Excreção: predominantemente renal, em forma ativa.
- O fármaco é removido por hemodiálise, diálise peritoneal, hemoperfusão e hemofiltração, porém somente em pequena quantidade, já que o mesmo encontra-se em maior concentração nos tecidos e não na corrente sanguínea.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6}

- Arritmias.
- Anorexia, desconforto abdominal, diarreia, náusea, vômito ou perda de apetite.
- Cefaléia, fadiga e neuralgia, distúrbios psiquiátricos e cromatopsia.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5, 115}

- Pode haver diminuição do efeito da digoxina por: fenitoína, rifampicina, acarbose, sulfassalazina, antiácidos e neomicina.
- Pode haver aumento do efeito da digoxina (risco de intoxicação) por: diuréticos poupadores de potássio, amiodarona, atorvastatina, azitromicina, captopril, cloroquina, hidroxicloroquina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, gentamicina, itraconazol, macrolídeos, nifedipino, prazosina, quinina, ritonavir, espironolactona, trimetoprima, verapamil, anfotericina B, dexametasona.
- Atenolol: aumento do risco de bloqueio atrioventricular e bradicardia, por adição dos efeitos cardíacos e possível aumento da biodisponibilidade da digoxina.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.

- Salientar a importância de informar sobre utilização de outros medicamentos durante a terapia com a digoxina.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6}

- O armazenamento deve ser feito sob proteção de luz, de ar e congelamento.
- O fármaco deve ser mantido sob temperatura entre 15 a 25 °C.
- Estável sob temperatura ambiente por 3 meses.

ATENÇÃO: digoxina apresenta um número elevado de interações medicamentosas, existindo 179 interações já reportadas. Por essa razão, é necessária uma pesquisa específica quanto a este aspecto ao avaliar a terapia com este fármaco. Idosos em função de decréscimo da função renal, aumento do tempo de meia-vida do fármaco e redução da massa muscular, pode ocorrer intoxicação digitalica.

ESPIRONOLACTONA

Priscila Gebrim Louly

Na Renome 2006: itens 13.1, 13.4.1 e 13.5

Apresentação

- Comprimidos de 25 mg e 100 mg.

Indicações ^{1, 2, 5}

- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Edema e ascite em condições de hiperaldosteronismo secundário.
- Diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário.
- Efeito corretivo de hipocalcemia induzida por diuréticos espoliadores de potássio.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade a espironolactona.
- Hipercalemia.
- Hiponatremia.
- Anúria e insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular menor que 10 mL/minutos).
- Doença de Addison.

Precauções ^{1, 2, 4-6}

- Usar com cautela em portadores de diabetes e nefropatia diabética.
- Evitar o uso em pacientes com porfiria.
- O uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) aumenta o risco de hipercalemia.
- Evitar suplementos de potássio e dieta rica em potássio, pelo risco de hipercalemia (se ocorrer, suspender o medicamento).
- Monitorizar eletrólitos sanguíneos em relação à hiperpotassemia, hiponatremia, hipocloremia.
- Diminuir a dose em pacientes idosos (ver esquema de administração) e monitorar estes pacientes pelo risco aumentado de hipercalemia.
- Utilizar com precaução em pacientes com insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Utilizar com precaução em pacientes com insuficiência renal leve e moderada (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 7}

Idosos

Todas as indicações

- 25 mg/dia, por via oral, em dose única ou fracionada (após café da manhã e ao almoço); aumenta-se a dose em 5 dias, se necessário.

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva grave (classes III e IV)

- 25 mg/dia, por via oral, em dose única, em associação com IECA e outros diuréticos.

Hipertensão arterial sistêmica

- 25 mg/dia, por via oral, em dose única, em combinação com diurético tiazídico.

Edema e ascite (originados por condições em que há hiperaldosteronismo secundário)

- Dose inicial: 100 mg/dia, por via oral, em dose única.
- Dose de manutenção: 25 a 200 mg/dia, por via oral, em dose única ou fracionada.

Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

- 400 mg/dia, por via oral, por 4 dias (teste de curto prazo).

Tratamento de hiperaldosteronismo primário

- 100 a 400 mg/dia, por via oral, como preparação para cirurgia; para pacientes considerados não aptos para a cirurgia, empregar o fármaco como terapia de manutenção, com o uso da menor dose possível.

Efeito corretivo de hipocalcemia

- 25 mg/dia.

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica; diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário

- Neonatos: 1 a 2 mg/kg, em dose única ou fracionada em 2 doses; até 7 mg/kg/dia em ascite resistente.
- Crianças de 1 mês a 12 anos: 1 a 3 mg/kg, em dose única ou fracionada em 2 doses; até 9 mg/kg/dia em ascite resistente.
- Crianças de 12 a 18 anos: 50 a 100 mg, em dose única ou fracionada em 2 doses; máximo de 400 mg/dia em ascite resistente.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade oral do medicamento.
- Início da resposta: 2 a 4 horas.
- Duração da ação: 16 a 24 horas (após única dose).
- Pico de concentração: 1 a 3 horas.
- Meia-vida: 1,6 horas (espironolactona) e 16,5 horas (metabólito ativo).
- Metabolismo: hepático (formação do metabólito ativo: canrenona).
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Ginecomastia em homens, impotência, irregularidades menstruais.
- Cefaléia, confusão mental, letargia, sonolência.
- Hiperpotassemia, hiponatremia.
- Diarréia, náusea, vômitos, dor estomacal.
- *Rash* cutâneo.
- Hepatotoxicidade.
- Osteomalácia.
- Agranulocitose.

Interações medicamentosas ^{2, 5}

- Eplerenona, amilorida, triantereno e inibidores da ECA: aumento no risco de hipercalcemia.
- Digoxina: pode aumentar a toxicidade de digoxina.
- Lítio: aumento nas concentrações plasmáticas de lítio e conseqüente toxicidade.
- Antiinflamatórios não-esteróides e ácido acetilsalicílico: redução da eficácia de espironolactona.
- Digoxina: alteração na eliminação da digoxina (aumento ou diminuição), devido à indução de enzimas hepáticas pela espironolactona.
- Varfarina: diminuição do efeito anticoagulante.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para evitar ingestão de suplementos de potássio e alimentos ricos em potássio.
- Recomendar não ingerir bebida alcoólica concomitantemente com espironolactona.
- Orientar para ingerir logo após as refeições para minimizar os efeitos adversos gástricos e aumentar sua biodisponibilidade.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 7}

- O comprimido deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura ambiente (entre 15 e 25 °C).

FUROSEMIDA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: itens 13.1 e 13.5**Apresentações**

- Comprimido 40 mg.
- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 5}

- Edema de diversas causas refratário a outros diuréticos.
- Edema agudo de pulmão.
- Tratamento conservador de insuficiência renal crônica.

Contra-indicações ^{1, 2, 4-6}

- Insuficiência renal com anúria.
- Estado pré-comatoso associado cirrose hepática.
- Hipersensibilidade a furosemida e sulfonamidas.

Precauções ^{1, 2, 4-6, 117}

- Pode ser necessário aumentar dose para indução de diurese em insuficiência renal moderada (ver apêndice D).
- Monitorar eletrólitos, particularmente sódio e potássio.
- Cautela em hipotensão, hipovolemia e hipocalcemia que precisam ser corrigidas.
- Idosos são mais sensíveis aos efeitos hipotensores e hidro-eletrolíticos; pode ser necessária redução da dose ou ajuste do intervalo de administração.
- Cautela em insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Aumento de ototoxicidade com uso de medicamentos como vancomicina e aminoglicosídeos.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco gestacional (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}

Idosos

Correção de edemas

- 20 mg/dia, por via oral, aumentando lentamente para obter a resposta desejada.

Adultos

Correção de edemas

- 40 mg/dia, por via oral, inicialmente; 20-40 mg/dia, em dose única matinal, na manutenção. A dose pode ser aumentada para 80 mg diários ou mais, em edemas resistentes. Dose máxima diária de 600 mg.

Edema agudo de pulmão

- 20-40 mg, por via intravenosa, administrados lentamente (1 a 2 minutos), inicialmente. Se necessário, aumentar a dose em 20 mg a cada 2 horas. Se a dose única efetiva for superior a 60 mg, infundir por via intravenosa, em velocidade que não exceda 4 mg/minuto.

Tratamento conservador de insuficiência renal crônica (depuração de creatinina inferior a 20 mL/minuto)

- 250 mg, por infusão intravenosa, com velocidade de infusão de 4 mg/minuto, por mais de 1 hora. Se o débito urinário não for satisfatório após a primeira dose, infundir 500 mg por mais de 2 horas. Se ainda não houver resposta satisfatória, infundir 1 g por mais de 4 horas. Dose máxima: 2 g.

Crianças

Correção de edemas

- 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral, a cada 24 horas; máximo de 40 mg/dia.

Edema agudo de pulmão

- 1 mg/kg, por via intravenosa, inicialmente. Se necessário, aumentar em 1 mg/kg, a intervalo mínimo de 2 horas. Se em infusão intravenosa, a velocidade não deve exceder a velocidade de 4 mg/minuto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Início da resposta diurética: 30 a 60 minutos (oral); 2 a 5 minutos (intravenosa).
- Pico de resposta diurética: 1 a 2 horas (oral); 30 minutos (intravenosa).
- Duração da ação: 4-6 horas (oral), 2 horas (intravenosa).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (60% a 90%).
- Meia-vida de eliminação: 30 a 120 minutos.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 6, 116}

- Hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia, alcalose hipoclorêmica, hipercalcúria.
- Hipotensão.
- Náusea, distúrbios gastrintestinais.
- Hiperuricemia e gota, hiperglicemia, aumento temporário nas concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides.
- *Rash* cutâneo, fotossensibilidade, Síndrome de Stevens-Johnson.
- Depressão medular, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica.
- Pancreatite (com altas doses parenterais).
- Ototoxicidade (geralmente com altas doses parenterais, administração rápida e em insuficiência renal).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5, 116, 118}

- Antagonismo de efeito farmacológico: fenitoína, contraceptivos orais, antiinflamatórios não-esteróides e esteróides.
- Sinergia de efeito farmacológico: álcool, anlodipino, atenolol, clorpromazina, diazepam, enalapril, halotano, hidralazina, dinitrato de isossorbida, levodopa, metildopa, nifedipino, propranolol, nitroprusseto de sódio, tiopental,

timolol, verapamil: aumento do efeito hipotensivo por sinergismo de ação farmacológica.

- Potencializa a toxicidade de: digoxina, quinidina, lítio.
- Potencializa a ototoxicidade de: amicacina, gentamicina, estreptomicina, vancomicina, cisplatina.
- Amitriptilina: aumento do risco de hipotensão postural.
- Anfotericina B, salbutamol: aumento do risco de hipocalemia.
- Carbamazepina: aumento do risco de hiponatremia.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar que pode ser administrada com alimento, se houver desconforto gástrico.
- Recomendar o aumento da ingestão de alimentos com alto teor de potássio (laranjas, bananas, feijão).
- Recomendar aos diabéticos para monitorizar cuidadosamente a glicemia, pois o medicamento pode causar hiperglicemia.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- O armazenamento da formulação oral e parenteral deve ser feito sob temperatura ambiente e controlada, entre 15 e 30 °C.
- O medicamento deve ser dispensado em embalagem fechada e protegida da luz.
- As soluções parenterais são preparadas com a adição de hidróxido de sódio, originando soluções com pH entre 8,0 e 9,3.
- As soluções de furosemida para injeção são alcalinas, não devendo ser misturadas ou diluídas com glicose ou soluções ácidas.
- A injeção de furosemida é visualmente incompatível com injeções de diltiazem, dobutamina, dopamina, midazolam e brometo de vecurônio.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta número elevado de interações medicamentosas, existindo 125 interações já relatadas. Atentar para risco aumentado de ototoxicidade com uso simultâneo de outros fármacos ototóxicos.

HIDROCLOROTIAZIDA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: itens 13.1, 13.4.1 e 13.5

Apresentação

- Comprimidos 12,5 mg e 25 mg.

Indicações ^{1, 4, 5}

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Edema de diferentes causas.

Contra-indicações ^{1, 2, 5, 6}

- Insuficiências hepática e renal graves.
- Estado pré-comatoso, pois a hipocalemia pode precipitar o coma.
- Hipersensibilidade a hidroclorotiazida ou sulfonamidas.

Precauções ^{1, 2, 4, 6, 119}

- Monitorar níveis de eletrólitos em tratamentos com altas doses do fármaco ou em casos de insuficiência renal.
- Cautela em diabetes melito, proíria, hipotensão, lúpus eritematoso sistêmico, insuficiência renal (ver apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

- Usar as menores doses cabíveis em idosos, especialmente nos que apresentam alterações eletrocardiográficas.

Esquemas de administração ^{1, 4, 5}

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva

- 12,5 a 50 mg, por via oral, em dose única diária. Aumentar gradualmente para 50 mg, se necessário. Dose máxima diária: 100 mg.

Hipertensão arterial sistêmica

- 12,5 a 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, inicialmente. A dose de manutenção pode variar até 50 mg diários.

Edema

- 25 a 100 mg/dia em 1 a 2 doses, por via oral; máximo de 200 mg/dia.

Idosos

Hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca

- 12,5 mg/dia, por via oral, em dose única.

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica

- Crianças até 2 anos: 1 a 2 mg/kg, por via oral, em dose única.
- Crianças entre 2 e 12 anos de idade: 2 mg/kg, por via oral, em dose única. Dose máxima: 100 mg/dia.

Insuficiência cardíaca congestiva

- Crianças até 2 anos: 1 a 2 mg/kg, por via oral, em dose única.
- Crianças entre 2 e 12 anos de idade: 2 mg/kg, por via oral, em dose única. Dose máxima: 100 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Absorção reduzida na presença de alimentos.
- Início de efeito: 1 a 2 horas.
- Pico de concentração: 1,5 a 2,5 horas.
- Duração de efeito: 12 a 24 horas.
- Metabolismo: não significativo.
- Excreção: renal (forma ativa).
- Meia-vida de eliminação: 10 a 12 horas.
- Em insuficiência cardíaca congestiva descompensada ou falência renal, a meia-vida se prolonga acima de 28,9 horas.
- O fármaco não é significativamente removido pela diálise.

Efeitos adversos ^{1, 4, 6, 120}

- Hiponatremia, hipocalemia, hiperuricemia e aumento de crises de gota.
- Intolerância aos carboidratos, sintomas digestivos.
- Impotência.
- Reação alérgica.
- Hipotensão ortostática.

Interações medicamentosas ^{1, 5, 120}

- O efeito da hidroclorotiazida pode ser aumentado por: álcool, anlodipino, atenolol, clorpromazina, diazepam, enalapril, halotano, hidralazina, dinitrato de isossorbida, levodopa, metildopa, nifedipino, propranolol, nitroprusse-to de sódio, tiopental, timolol e verapamil.
- O efeito diurético pode ser diminuído por: contraceptivos orais, antiinflama-tórios não-esteróides, antiinflamatórios esteróides.
- A hidroclorotiazida pode aumentar a toxicidade de: digoxina, quinidina e lítio.
- Insulina, metformina e glibenclamida: antagonismo do efeito hipoglice-miante.
- Amitriptilina: aumento do risco de hipotensão postural.
- Anfotericina B, salbutamol, furosemida: aumento do risco de hipocalemia.

- Carbamazepina: aumento do risco de hiponatremia.
- Cisplatina: aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

Orientações aos pacientes ⁵

- Alertar para a importância de informar se apresentar alergia à hidrocloreto ou a sulfá e derivados.
- Alertar para a importância de informar se apresentar oligúria.
- Orientar para aumentar o consumo de alimentos com alto teor de potássio (laranjas, bananas, feijão).
- Orientar para ingerir o medicamento preferencialmente pela manhã, para não interromper o sono.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6}

- O armazenamento deve ser feito em temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes fechados e protegidos da luz.

MALEATO DE ENALAPRIL

Silvio Barberato Filho e Luciane Cruz Lopes

Na Renome 2006: itens 13.1, 13.3 e 13.4.5

Apresentação

- Comprimidos 5 mg e 20 mg.

Indicações ^{1, 5, 7}

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações ^{1, 5, 7}

- Hipersensibilidade ao enalapril ou outros inibidores da ECA.
- Gravidez.
- Doença renovascular.
- Angioedema induzido por inibidores da ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.

Precauções ^{1, 4, 5, 7}

- Usar as menores doses cabíveis em pacientes com hiponatremia, hipovolemia, diminuição de função renal (ver apêndice D) ou recebendo diuréticos.
- Monitorar pressão arterial após a primeira dose.
- Monitorar níveis de potássio, especialmente se houver insuficiência renal.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Evitar escalonamento rápido de doses.
- Pode causar tosse seca e persistente, principalmente em mulheres idosas.
- Cautela com pacientes com história de alergias, pois pode haver angioedema mesmo após primeira dose.
- Segurança e eficácia não estabelecidas em pacientes pediátricos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C para o primeiro trimestre e D para o segundo e terceiro trimestres (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 5}

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva

- 2,5 mg por dia, por via oral, a cada 24 horas.
- Aumentar a dose a cada 2 a 4 semanas até alcançar a dose usual de manutenção de 20 mg/dia, dada em dose única ou dividida em duas doses.
- Dose máxima: 40 mg/dia.

Cardiopatia isquêmica

- 2,5 mg, por via oral, a cada 12 horas; dose máxima: 20 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica

- 5 a 40 mg/dia, por via oral, a cada 12 ou 24 horas.

Ajuste de dose em insuficiência renal e diálise

- DCE de 30 a 80 mL/minutos: 5 mg/dia; máximo de 40 mg/dia.
- DCE inferior a 30 mL/minutos: 2,5 mg/dia; titular dose até controlar pressão sangüínea.
- Hemodiálise: dose inicial de 2,5 mg nos dias de diálise. Nos demais dias, a dose deve ser ajustada em função da pressão sangüínea.
- Diálise peritoneal: não há necessidade de ajuste de dose.
- Hemofiltração contínua: administrar de 75 a 100% da dose usual.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Absorção não é influenciada pela presença de alimentos.
- Duração da ação: 12 a 24 horas (via oral, dose única ou doses múltiplas).
- Pico de efeito: 4 a 6 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1,3 horas; enalaprilate (metabólito ativo): 11 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Hipotensão, taquicardia, dor no peito, angioedema.
- Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, angioedema intestinal.
- Tonturas, astenia, vertigens, cefaléia, anorexia.
- Insuficiência hepática.
- Alteração de função renal.
- Prurido, *rash*.
- Hipercalemia.
- Tosse.

Interações medicamentosas ^{5, 7}

- Uso concomitante de inibidores da ECA com diuréticos poupadores de potássio ou suplemento de potássio pode resultar em hipercalemia.
- Uso concomitante de enalapril com ácido acetilsalicílico ou AINEs pode resultar em diminuição da eficácia do enalapril.
- Uso concomitante de enalapril e diuréticos de alça ou diuréticos tiazídicos pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).
- Uso concomitante de enalapril e azatioprina pode resultar em mielossupressão.
- Uso concomitante de enalapril e trimetoprima pode resultar em hipercalemia.
- Uso concomitante de enalapril e rifampicina pode resultar em diminuição da eficácia de enalapril.
- Uso concomitante de enalapril e capsaicina pode resultar em aumento da tosse.
- Uso concomitante de enalapril e metformina pode resultar em acidose láctica hipercalêmica.
- Uso concomitante de enalapril e bupivacaína pode resultar em bradicardia e hipotensão com perda de consciência. O uso pode ser mantido até o final da cirurgia, mas o paciente deve ser monitorado cuidadosamente e instabilidade hemodinâmica deve ser tratada apropriadamente.
- Uso concomitante de enalapril e clomipramina pode resultar em toxicidade por clomipramina (confusão, insônia, irritabilidade).

Orientações aos pacientes ⁵

- Evitar uso excessivo de alimentos que contém potássio, inclusive substitutos do sal contendo potássio e suplementos dietéticos.

- Orientar para a exigência de cautela na realização de atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir veículos.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 7}

- Armazenar preferencialmente entre 15 e 30 °C. Proteger de calor, umidade e luz direta.

SUCCINATO DE METOPROLOL

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: itens 13.1 e 13.4.2

Apresentação

- Comprimidos de 25 mg e 100 mg.

Indicações ^{2, 5}

- Insuficiência cardíaca congestiva de classes II e III (New York Heart Association).
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações ^{5, 7}

- Hipersensibilidade ao succinato de metoprolol ou componente da formulação.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Síndrome sinusal (com marcapasso).
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.

Precauções ^{2, 5, 7, 12¹}

- Usar com cuidado em pacientes em uso de anestésicos pelo risco de depressão miocárdica grave.
- Não suspender o fármaco abruptamente pelo risco de efeito rebote.
- Deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença broncoespástica.
- Usar com precaução em pacientes com miastenia grave e feocromocitoma.
- Usar com cuidado em pacientes com diabetes melito (pode mascarar os sintomas de hipoglicemia).
- Em pessoas com doença vascular periférica pode causar ou agravar os sintomas de insuficiência arterial.
- Insuficiência hepática requer ajuste de dose. (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C e D (2º e 3º trimestres) (ver apêndice A).

Esquemas de administração ²

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva

- 25 mg, por via oral, em 1 dose diária. Caso necessário, pode-se dobrar a dose a cada 23 semanas, até 200 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica (uso preferencial em gestantes)

- 100 mg/dia, por via oral, inicialmente. Caso necessário pode-se aumentar para 200 mg, por via oral, administrados a cada 24 ou 12 horas. Dose máxima: 400 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade do metoprolol.
- Pico de concentração: 1,5 a 2 horas (comprimido de liberação imediata) e 3,3 horas (comprimido de liberação controlada).
- Início da ação: 1 hora.
- Duração da ação: 10 a 20 horas.
- Meia-vida: 3 a 7 horas.

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (95%).

Efeitos adversos^{2, 5, 7}

- Broncoespasmo (1%), dispnéia (3%) sibilos (1%).
- Bradiarritmia (3%), falência cardíaca (1%), hipotensão (1%), extremidades frias (1%).
- Prurido (5%), *rash* (5%).
- Constipação (1%), diarreia (5%), indigestão (1%), náusea (1%).
- Dor de cabeça, depressão (5%), tontura (10%).
- Fadiga (10%).

Interações medicamentosas^{2, 5}

- Aumento de efeito (toxicidade): citalopram, escitalopram, bupropiona, terbinafina, hidroxycloquina, difenidramina, tioridazina, celecoxibe, clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, paroxetina, hidralazina, propafenona, quinidina, ciprofloxacino, cimetidina, diltiazem, fenelzina, fluvoxamina, flunarizina, epinefrina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), verapamil, propoxifeno, quinidina, miconazol, ritonavir, fentanila, amiodarona, tiamazol.
- Diminuição de efeito: rifampina, rifapentina, *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão), fenobarbital, antiinflamatórios não-esteróides, agonistas beta-2 adrenérgicos, sais de alumínio, barbitúricos, sais de cálcio, colestiramina, ampicilina e sulfimpirazona.
- Metoprolol aumenta o efeito de: digoxina, verapamil, diatiazem, epinefrina, fenilefrina, etanol, disopiramida, teofilina.
- Metoprolol diminui o efeito de sulfoniluréias.
- Metoprolol mascara as manifestações de hipoglicemia em pacientes que recebem insulina ou antidiabéticos orais.

Orientações aos pacientes^{4, 6}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para ingerir com alimento ou imediatamente após as refeições.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Deve ser mantido em recipiente hermético, à temperatura ambiente (15 a 30 °C), ao abrigo de umidade e luz direta.

13.2 Medicamentos antiarrítmicos

A ocorrência de arritmia não é obrigatoriamente uma manifestação de doença. Indivíduos assintomáticos sem cardiopatia estrutural não precisam ser tratados, mesmo quando as arritmias forem ventriculares. Pacientes sintomáticos necessitam de tratamento, independentemente da presença de cardiopatia. Em pacientes sem sintomas, mas com evidência de cardiopatia anatômica (especialmente isquêmica), costumava-se indicar a terapia, pois as arritmias se constituem em fator de risco independente para a mortalidade¹²².

O manejo das arritmias deve iniciar com tratamento das causas e eliminação dos fatores precipitantes. Medicamentos antiarrítmicos estão perdendo espaço para os métodos físicos devido a seu efeito arritmogênico, mas permanecem sendo usados no controle das taquiarritmias. Vários antiarrítmicos não se mostraram claramente eficazes. Além disso, resultados do estudo CAST¹²³ evidenciaram o efeito pró-arrítmico desses fármacos. Antiarrítmicos indicados para controle de arritmias comuns compreendem: bloqueadores dos canais de sódio (lidocaína), betabloqueadores (propranolol, atenolol), inibidores da repolarização (amiodarona) e bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil)¹²².

Atenolol, como outros betabloqueadores, tem eficácia em arritmias taquicardizantes. Em revisão sistemática Cochrane¹²⁴ de 58 estudos amiodarona,

betabloqueadores, sotalol e medida não-farmacológica foram comparados na profilaxia de fibrilação atrial pós-operatória. Os desfechos foram bastante similares entre as intervenções, porém betabloqueadores tiveram o maior efeito em 28 estudos. Por ser cárdiosseletivo, atenolol pode ser empregado em pacientes com contra-indicações a propranolol.

Amiodarona é indicada para tratar arritmias ventriculares e supraventriculares que acarretam risco de vida. Tem, pois, amplo espectro, tanto em adultos como em crianças. Usada para prevenir fibrilação atrial pós-operatória, reduziu esse risco em 14% dos pacientes (NNT de 6,9). No mesmo estudo, reduziu fibrilação atrial sintomática em 18% (NNT de 5,7). Nos pacientes que desenvolveram fibrilação atrial no grupo placebo, 84% tiveram sintomas agudos *versus* 43% no grupo de amiodarona¹²⁵. Outro estudo¹²⁶ confirmou a eficácia profilática de amiodarona, comparada a placebo, em reduzir a incidência de fibrilação quando usada no pré-operatório ou imediatamente após cirurgia cardíaca. Ensaio clínico randomizado¹²⁶ comparou amiodarona oral com sotalol e propafenona na prevenção de fibrilação atrial recorrente, após cardioversão. Amiodarona mostrou-se mais eficaz para manutenção de ritmo sinusal (69% em um ano) que sotalol e propafenona (39% em um ano). Metanálise¹²⁷ de 44 ensaios clínicos realizados em pacientes com fibrilação atrial mostrou que a arritmia pode ser revertida com vários fármacos, dos quais amiodarona apresenta a vantagem de não aumentar a pró-arritmia, apesar de induzir suspensão de tratamento por efeitos adversos. Em pacientes com fibrilação paroxística ou *flutter* atrial, amiodarona reverteu o ritmo em 80% dentro de 24 horas¹²⁸.

Após a análise conjunta¹²⁹ dos 12 estudos que testaram amiodarona em pacientes hemodinamicamente instáveis, esse fármaco passou a ser considerado um dos agentes de primeira escolha no manejo de taquicardia ventricular monomórfica, taquicardia e fibrilação ventriculares sem pulso. O ensaio GESICA¹³⁰ avaliou o papel da amiodarona em indivíduos com disfunção ventricular esquerda, em sua maioria sem etiologia isquêmica. O estudo foi interrompido precocemente por demonstrar significativa redução de morte súbita (27%) e mortalidade total (28%) com amiodarona. Metanálise¹³¹ sobre o efeito de amiodarona em pacientes com infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca, abrangendo 13 ensaios clínicos, apontou redução de mortalidade total em 13% e de morte súbita ou arritmia em 29%, não sendo observado nenhum efeito na mortalidade por causas não-cardíacas.

Lidocaína, por muitos anos, foi considerada como primeira escolha nos casos de ressuscitação cárdio-respiratória. Entretanto, a fundamentação desse emprego não proveio de ensaios clínicos randomizados. Sempre foi indicada em arritmias ventriculares de causas variadas, mas é ineficaz em arritmias supraventriculares. Atualmente, não se recomenda o emprego profilático sistemático de lidocaína na fase aguda do infarto do miocárdio, pois estudos demonstram que o efeito pró-arrítmico – ela pertence ao grupo de bloqueadores dos canais de sódio, com maior potencial arritmogênico – supera os potenciais benefícios em termos de prevenção de eventos primordiais. Lidocaína persiste como opção para o manejo agudo de arritmias ventriculares graves, sendo codjuvante da cardioversão elétrica para fins de estabilização do ritmo recuperado. Mesmo nesse contexto, amiodarona intravenosa se mostrou mais eficaz, aumentando a probabilidade de recuperação de fibrilação ventricular resistente a cardioversão elétrica¹³². Ainda, estudo randomizado¹³³ comparativo entre amiodarona e lidocaína mostrou maior sucesso de reversão da arritmia com amiodarona. Amiodarona demonstrou taxa maior de reversão cardíaca e melhora da sobrevida até a chegada ao hospital.

Propranolol tem eficácia em arritmias por hiperatividade adrenérgica, como em tirotoxicose, feocromocitoma, anestesia por halotano e intoxicação por cocaína. Em ensaio clínico randomizado¹³⁴, baixas doses de propranolol e sotalol

foram igualmente eficazes em reduzir a incidência da arritmia em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Também diminuí morte súbita quando controla arritmia pós-infarto do miocárdio¹³⁵. As doses são controladas pelas manifestações de bloqueio beta. No caso do propranolol, elas são peculiares para cada paciente, devido à variabilidade individual no sistema de biotransformação. Em geral, as doses antiarrítmicas são menores que as antianginosas e anti-hipertensivas. Pela ausência de seletividade, propranolol tem contra-indicações que obrigam a substituí-lo por betabloqueadores seletivos.

Verapamil intravenoso em comparação a placebo mostrou-se mais eficaz em reverter fibrilação e *flutter* atriais e igualmente eficaz que diltiazem, mas ocasionou mais hipotensão.¹²² A comparação entre betabloqueadores (bisoprolol, atenolol ou metoprolol) e antagonista de cálcio (verapamil), usados como monoterapia em pacientes tratados com digitálico para fibrilação atrial persistente, mostrou eficácia para ambos os fármacos em comparação ao uso isolado de digitálico, mas melhor desempenho de verapamil em frequência cardíaca e tolerância ao exercício. Tais resultados indicam que verapamil é o fármaco a ser selecionado para tratamento de curto prazo em fibrilação atrial permanente¹³⁶. Após cardioversão, 20 pacientes (10,8%) que retornaram com fibrilação atrial em 10 minutos foram alocados para receber amiodarona ou verapamil. Ambos os tratamentos foram eficazes na reversão ao ritmo sinusal, mantido em 50% dos pacientes. Em ensaio clínico¹³⁸, fez-se a administração intracoronária de verapamil, adenosina ou solução salina depois de angioplastia percutânea em pacientes com síndromes coronárias agudas. Ambos os fármacos significativamente melhoraram o fluxo coronário, mas verapamil associou-se ao desenvolvimento de bloqueio cardíaco transitório.

ATENOLOL

Priscila Gebrim Louly

Na Renome 2006: itens 13.2, 13.3 e 13.4.2

Apresentação

- Comprimidos de 50 mg e 100 mg.

Indicações¹

- Arritmias cardíacas.
- Cardiopatia isquêmica.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 7}

- Hipersensibilidade ao atenolol.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Insuficiência cardíaca congestiva descompensada.
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Acidose metabólica.

Precauções^{1, 2, 5, 7}

- Usar com cuidado em pacientes em uso de anestésicos que diminuam a função do miocárdio.
- Não suspender o fármaco abruptamente, mas gradualmente, no decurso de 1 a 2 semanas.
- Deve ser utilizado com cautela em pacientes com história de doença broncoespástica, diabetes melito (pode mascarar os sintomas de hipoglicemia), hipertireoidismo, doença vascular periférica.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).

- O uso de beta bloqueadores durante a gravidez pode prejudicar o crescimento intra-útero do feto e causar bradicardia neonatal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{1, 2, 139}

Adultos

Arritmias

- 50 mg, 1 a 2 vezes ao dia, ou 100 mg/dia, em dose única.

Cardiopatia isquêmica

- 50 mg, 1 a 2 vezes ao dia, ou 100 mg/dia, em dose única (angina).
- Antes de decorridas 12 horas, 5 mg por injeção intravenosa, seguida por 50 mg, via oral após 15 minutos e 50 mg, via oral, após 12 horas; após 100 mg/dia por via oral (infarto do miocárdio).

Hipertensão arterial sistêmica

- 25 a 50 mg/dia, por via oral, em dose única.

Ajuste de dose em insuficiência renal e diálise

- DCE de 15 a 35 mL/minutos: máximo de 50 mg/dia.
- DCE menor que 15 mL/minutos: máximo de 25 mg/dia.
- Hemodiálise: administrar a dose após a diálise; se não for possível, administrar dose adicional de 25 a 50 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- A presença de alimento diminui a biodisponibilidade do atenolol.
- Pico de concentração: 2 a 4 horas.
- Início da ação: 3 horas.
- Duração da ação: 24 horas.
- Meia-vida: 6 a 7 horas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 7}

- Bradicardia, extremidades frias, hipotensão (4%).
- Diarréia (3%), náusea (3%).
- Tontura (13%), fadiga (26%), insônia, depressão.
- Insuficiência cardíaca.

Interações medicamentosas ^{2, 5, 141}

- Causam aumento do efeito hipotensor e bradicardizante: bloqueadores de canal de cálcio diidropiridínicos, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, ciprofloxacino, contraceptivos orais, diltiazem, felodipino, fenoldopam, flunarizina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), nicardipino, quinidina, verapamil.
- Clonidina: crise hipertensiva na suspensão da clonidina devido ao efeito antiadrenérgico.
- Metildopa: pode resultar resposta hipertensiva exagerada, ou arritmias durante estresse psicológico ou exposição a catecolaminas exógenas.
- Fentanila: pode resultar em hipotensão grave.
- Amiodarona: pode resultar em hipotensão, bradicardia, ou parada cardíaca.
- Agonistas beta-2 adrenérgicos: diminuição da efetividade tanto do atenolol quanto do agonista beta-2 adrenérgico devido ao antagonismo farmacológico.
- Agentes hipoglicemiantes: podem mascarar os sintomas de hipoglicemia.
- Digoxina: pode resultar em bloqueio atrioventricular e aumento do risco de toxicidade da digoxina.
- Fenotiazinas: hipotensão e toxicidade à fenotiazina.
- Tiamazol (metimazol): diminui a depuração do atenolol.
- Varfarina: pode aumentar o tempo de protrombina e INR.
- Suco de laranja: pode diminuir significativamente a absorção gastrointestinal do atenolol.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 140, 141}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para ingerir de estômago vazio porque a presença de alimento diminui sua absorção.
- Alertar para não ingerir juntamente a suplementos de cálcio, antiácidos e suco de laranja.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 20 a 25 °C.

CLORIDRATO DE AMIODARONA

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: item 13.2

Apresentações

- Comprimido de 200 mg.
- Solução injetável 50 mg/mL.

Indicação ^{2, 4, 5, 135}

- Taquiarritmias supraventriculares e ventriculares.

Contra-indicações ^{2, 5, 7, 140}

- Hipersensibilidade a amiodarona.
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Bradicardia de sinusal grave.
- Disfunção grave do nó sinusal e atrioventricular.
- Distúrbio de condução infranodal.
- Hipotensão arterial grave.
- Disfunção da tireóide.
- Doença pulmonar.
- Lactação.

Precauções ^{2, 4, 5, 7}

- A infusão intravenosa deve ser lenta.
- Monitorizar eletrocardiograficamente durante infusão intravenosa.
- Não se recomenda administração em crianças.
- O uso em idosos deve ser feito com cautela devido ao aumento de incidência de ataxia e outros efeitos neurotóxicos.
- Deve ser usado com cuidado em pacientes com disfunção hepática (ver apêndice C), insuficiência renal grave (ver apêndice D).
- Podem ocorrer microdeposições de cristais de amiodarona na córnea (causando halo visual e visão borrada), reversível após a suspensão do fármaco.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 4, 135}

- Dose de ataque: 800 a 1.600 mg/dia, fracionados em 3 vezes ao dia por via oral, durante 2 a 3 semanas.
- Dose de ataque é crítica, mesmo fora de situação de emergência. Sem dose de ataque seriam necessários 28 dias para o aparecimento de efeito antiarrítmico.
- Dose de manutenção: 200 a 400 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas.
- Por via intravenosa, em *bolus*, 150 mg em pelo menos três minutos, repetidos a cada 20 minutos, até obter-se efeito ou atingir-se o máximo de 2,2 g em 24 horas.
- Infusão inicial de 5 mg/kg, na velocidade de 1 mg/minuto por 6 horas, passando à velocidade de 0,5 mg/minutos até completar 24 horas (máximo 1.200 mg em 24 horas).

- A via intravenosa não excede as primeiras 24 horas (quando se faz necessária), sendo as doses subsequentes dadas por via oral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Absorção variável, incompleta e lenta (latência de 30 minutos a 3 horas).
- Pico plasmático: 3 a 7 horas.
- Duração: 40 a 55 dias após a suspensão de tratamento.
- Meia-vida: 2,5 a 10 dias.
- Metabolismo: hepático (metabólitos com propriedade antiarrítmica).
- Excreção: renal (menos de 1% em forma inalterada) e biliar.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos ^{2, 5, 140}

- Infiltrado pulmonar e/ou fibrose, pneumonite (1 a 23%).
- Neuropatia periférica (20 a 40%), tremor, cefaléia, vertigem, fadiga (20 a 40%), insônia e ataxia (20 a 40%).
- Fotossensibilização (10%).
- Hipotireoidismo ou hipertireoidismo (1 a 14%).
- Depósitos na córnea, com repercussões visuais (3 a 13%).
- Insuficiência cardíaca, bradicardia (4,9%), hipotensão (15,6%).
- Intolerância digestiva, anorexia (25%), náusea, vômito, constipação, hepatite medicamentosa.

Interações medicamentosas ^{2, 5}

- Pode haver aumento de risco de cardiotoxicidade por: inibidores de protease, antiarrítmicos de classe IA, betabloqueadores adrenérgicos, amitriptilina, azitromicina, astemizol, cloroquina, diltiazem, droperidol, foscarnete, flucanazol, fluoroquinolonas, haloperidol, lidocaína, loratadina, metronidazol, ondansetrona, tioridazina, trazodona, pimozida.
- Pode haver diminuição de efeito de amiodarona por uso concomitante com rifampicina e rifapentina.
- Amiodarona aumenta a concentração plasmática de: digoxina, fentanila, fenitoína, alprazolam, aripiprazol, bloqueadores de canal de cálcio, budesonida, buspirona, ciclosporina, corticosteróides, diazepam, derivados do ergot, docetaxel, estatinas, estrógenos conjugados, midazolam, quinidina, vincristina, anticoagulantes cumarínicos.
- Amiodarona diminui a concentração plasmática de clopidogrel.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 140}

- Orientar para a importância de informar sobre o aparecimento de qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar que pode ser tomado com ou sem alimento.
- Recomendar o uso de protetor solar continuamente, devido ao risco de fotossensibilidade.
- Reforçar a importância de notificar a ocorrência de halo visual e visão borrada.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Comprimidos devem ser mantidos em temperatura ambiente (em torno de 25 °C) e ao abrigo de luz e umidade.
- A solução injetável pode ser diluída em solução de dextrose a 5%.
- A solução injetável armazenada em recipiente de poliolefina é estável por 24 horas à temperatura ambiente (15 a 30 °C). A solução injetável é estável por 5 dias quando armazenada em frasco escuro, protegido da luz.
- A solução injetável é incompatível com aminofilina, flucloxacilina, heparina, bicarbonato de sódio, ampicilina/sulbactam, ceftazidina, digoxina, furosemida, imipeném, sulfato de magnésio, piperacilina, fosfato de potássio e fosfato de sódio.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA

(ver página 75)

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

(ver página 116)

CLORIDRATO DE VERAPAMIL

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: itens 13.2, 13.3 e 13.4.3,

Apresentações

- Comprimidos 40 mg, 80 mg e 120 mg.
- Solução injetável 2,5 mg/mL.

Indicações^{1, 5}

- Taquiarritmias supraventriculares.
- Angina estável.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 6}

- Hipotensão sintomática.
- Bradicardia.
- Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau.
- Disfunção de nós sinusal e atrioventricular.
- Distúrbio de condução infranodal.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antagonistas do canal de cálcio.
- Constipação crônica.

Precauções^{1, 2, 4- 6}

- Cautela em pacientes com: falência ventricular esquerda, insuficiências renal e hepática (ver apêndice C), cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, bradicardia, hipotensão.
- Prolonga a recuperação de efeito de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes.
- Retirada abrupta pode aumentar dor anginosa.
- A administração intravenosa deve ser evitada em pacientes tratados recentemente com betabloqueadores adrenérgicos em decorrência do risco de hipotensão e assistolia.
- Precaução com uso intravenoso em crianças.
- Lactação.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 5}

Adultos

Taquiarritmias supraventriculares

- 160 a 480 mg, por via oral, a cada 12 horas.
- 5 a 10 mg, por via intravenosa, administrados por mais de 2 minutos. Se não houver resposta, administrar 10 mg adicionais após 30 minutos.

Angina estável

- 80-120 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Hipertensão arterial sistêmica

- 80 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- dose máxima: 360-480 mg/dia.

Idosos*Taquiarritmias supraventriculares*

- 5 a 10 mg, por via intravenosa, administrados por mais de 3 minutos. Se não houver resposta, administrar 10 mg adicionais após 30 minutos.

Angina estável

- 40 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Início de efeito: 30-60 minutos (oral) e 1 a 5 minutos (intravenoso).
- Pico sérico: 1 a 2 horas (oral).
- Duração: 6-8 horas (oral) e 10 a 20 minutos (intravenoso).
- Metabolismo: hepático; extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: renal.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 8 horas (dose única); mais de 12 horas (doses repetidas).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 6}

- Constipação intestinal (12-42%).
- Hiperplasia gengival (mais de 19%).
- Bradicardia (1,4%), depressão da contratilidade miocárdica, hipotensão (1,5-3%), dissociação atrioventricular, edema periférico (1,9%).
- *Rash* cutâneo (1,2%).
- Dispnéia (1,4%).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5, 115, 143}

- Aumento do efeito do verapamil: betabloqueadores adrenérgicos, amiodarona, sildenafil, macrolídeos, atazanavir, antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, doxiciclina, propofol, quinidina.
- Diminuição do efeito do verapamil: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifamicinas.
- Verapamil aumenta as concentrações plasmáticas de álcool, carbamazepina, imipramina, benzodiazepínicos, alfentanila, digoxina e doxorrubicina.
- Verapamil aumenta o efeito antiplaquetário de ácido acetilsalicílico.
- Verapamil aumenta a neurotoxicidade do lítio.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 115}

- Orientar para manter boa higiene dental e fazer consultas frequentes ao dentista.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso e, ainda, hipotensão.
- Alertar para limitar a ingestão de cafeína e álcool durante o tratamento.
- Reforçar que as doses esquecidas não devem ser dobradas.
- Orientar para mudar lentamente de posição durante a terapia para evitar hipotensão postural.
- Ensinar que os comprimidos não devem ser macerados ou mastigados, devendo ser ingeridos inteiros e com alimentos para diminuir a irritação gástrica.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- O armazenamento de comprimidos e da solução injetável deve ser feito em temperatura entre 15 a 25 °C e protegido da luz.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta número elevado de interações medicamentosas, existindo 167 interações já relatadas.

13.3 Medicamentos usados em cardiopatia isquêmica

A cardiopatia isquêmica é decorrente de inadequado balanço entre oferta e consumo de oxigênio pelo miocárdio. É causada por situações de diminuída ofer-

ta de oxigênio (aterosclerose, trombose e espasmo coronariano) ou de excessivo consumo de oxigênio (miocardites e acentuada hipertrofia miocárdica). Delas, a predominante é aterosclerose coronariana, associada ou não a trombose. As entidades englobadas na cardiopatia isquêmica são angina estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio. A intervenção sobre a história natural da cardiopatia isquêmica pode ser feita em três níveis. Primeiramente, é possível empregar fármacos ou outras medidas em indivíduos livres da doença – prevenção primária – com intuito de evitar sua ocorrência. Em segundo lugar, tratam-se manifestações de doença coronariana. E, por fim, tenta-se evitar recorrência dessas síndromes e morte por cardiopatia isquêmica – prevenção secundária¹⁴⁴.

Em prevenção primária, diminuem-se os fatores de risco coronariano, mediante medidas não-medicamentosas (dieta, atividade física regular, cessação do fumo) e medicamentosas. Dentre as últimas, figura o uso de ácido acetilsalicílico e hipocolesterolêmiantes (estatinas)¹⁴⁴.

Em pacientes com angina de peito objetiva-se aliviar sintomas, diminuir morbidade, especialmente ocorrência de infarto do miocárdio, e aumentar sobrevida. Terapias clínica e cirúrgica e angioplastia coronariana constituem alternativas disponíveis. O manejo clínico consiste em controlar fatores predisponentes e possíveis desencadeantes de crises, além de administrar fármacos antianginosos, efetivos em controle de sintomas e aumento da capacidade funcional. No entanto, seu impacto na sobrevida ainda não está claro. No controle de crises dolorosas, usa-se dinitrato de isossorbida por via sublingual. No tratamento de manutenção que objetiva prevenção de novas crises, usam-se nitratos por via oral, betabloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio¹⁴⁴.

Angina instável e infarto agudo do miocárdio são atualmente denominadas síndromes coronarianas agudas. O processo dinâmico de ruptura da placa aterosclerótica pode evoluir para formação de um trombo oclusivo, tipicamente produzindo supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma. Trombos menos obstrutivos ou formados por menos fibrina e maior proporção de plaquetas tipicamente produzem infradesnível de ST ou inversão de onda T. Este conceito é a base atual para estratégias terapêuticas¹⁴⁴. No primeiro caso, recomenda-se terapia de reperfusão, enquanto no segundo indica-se tratamento antiisquêmico intenso, associado a outras terapias antitrombóticas¹⁴⁴.

Em torno de 10% dos sobreviventes de infarto do miocárdio morrem dentro do primeiro ano de seguimento. Após essa fase, a mortalidade é de 2 a 5% ao ano. Proporção adicional apresenta novo infarto ou outras manifestações de cardiopatia isquêmica, algumas vezes súbitas. A frequência dessas complicações e a falta de sinais prodrômicos em muitos pacientes recomendam emprego de medicamentos ou outros procedimentos com intuito de preveni-las, mesmo em pacientes assintomáticos. Isso corresponde à prevenção secundária, exercida por abandono do tabagismo, redução do colesterol LDL e controle da hipertensão arterial. Prevenção secundária com medicamentos inclui ácido acetilsalicílico, betabloqueadores e inibidores da ECA, devendo ser estendida à maioria dos pacientes¹⁴⁴.

Fármacos usados em prevenção primária e secundária

Ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetário, é usado em prevenção primária, com benefícios diretamente relacionados ao perfil de risco cardiovascular dos indivíduos. Os indivíduos mais estudados foram do sexo masculino, ficando a ser definido o benefício do ácido acetilsalicílico na prevenção primária em mulheres. Também se mostra útil em angina de peito estável e instável em que há, muitas vezes, trombose intracoronariana. Além de seu efeito antitrombótico, a redução da atividade antiinflamatória parece contribuir para o benefício. Outros antiagregantes plaquetários de uso oral – ticlopidina

e clopidogrel – podem ser utilizados em indivíduos com hipersensibilidade ou intolerância a ácido acetilsalicílico. Ensaio clínico¹⁴⁵ realizado em 2.035 pacientes com angina estável evidenciou diminuição de 34% na ocorrência de infarto do miocárdio ou morte. O benefício absoluto correspondeu à prevenção de 13 eventos cardiovasculares significativos a cada 1.000 pacientes tratados por um ano. Diversos ensaios clínicos mostraram o benefício de ácido acetilsalicílico quando administrado precocemente em infarto agudo do miocárdio. Comparado a placebo em pacientes pós-infartados, ácido acetilsalicílico reduziu mortalidade, reinfarto e acidente vascular encefálico em um mês¹⁴⁶.

Na prevenção secundária, ácido acetilsalicílico, ticlopidina e clopidogrel mostraram eficácia semelhante. No estudo CURE,¹⁴⁷ realizado em pacientes com síndrome coronarianas agudas sem supradesnível de ST, a combinação de clopidogrel com ácido acetilsalicílico, comparada ao tratamento convencional com ácido acetilsalicílico, mostrou redução de 20% no evento combinado de morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral (9,3% *versus* 11,5%, respectivamente). A mesma resposta foi observada em pacientes encaminhados para procedimentos de revascularização percutânea¹⁴⁸. Revisão sistemática mostrou que 75 a 325 mg/dia de ácido acetilsalicílico em comparação a placebo reduziram o risco de morte, infarto de miocárdio e acidente vascular encefálico em pacientes com angina instável¹⁴⁹. Na prevenção secundária de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, a proteção com antiplaquetários corresponde a 22% de redução de infarto recorrente, acidente cerebrovascular ou morte cardiovascular em pacientes de alto risco, devendo ser feita indefinidamente¹⁴⁹.

Sinvastatina, inibidora da enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol (HMG-CoA redutase), mudou radicalmente a prevenção primária e secundária de doença cardiovascular, bem como as demais estatinas. Outros fármacos hipolipemiantes são hoje considerados adjuvantes em casos resistentes à redução do colesterol somente com estatinas. Em prevenção primária, sinvastatina não deve ser prescrita a mulheres em qualquer idade e a homens com mais de 69 anos. Em homens entre 30-69 anos e com alto risco para cardiopatia isquêmica, cerca de 50 pacientes necessitam ser tratados por cinco anos para prevenir um evento. Esse benefício deve ser pesado com os provenientes da modificação de estilo de vida¹⁵⁰. Para avaliar prevenção secundária, testou-se sinvastatina *versus* placebo em 4.444 pacientes com infarto do miocárdio ou angina prévios e níveis médios de colesterol total de 260 mg/dL. Após seis anos, a mortalidade foi de 8% e 12%, respectivamente, em grupos tratado e placebo ($P = 0,0003$). Também houve diminuição de 42% no risco de mortalidade cardiovascular. O benefício absoluto de sinvastatina, após seis anos de utilização, correspondeu a quatro vidas salvas, sete infartos prevenidos e seis cirurgias de revascularização evitadas em cada 100 pacientes tratados¹⁵¹. Em seguimento de dez anos do estudo 4S,¹⁵² a sobrevida no grupo que recebeu sinvastatina foi maior do que a do grupo placebo ($P = 0,02$). A diferença foi amplamente atribuída à baixa mortalidade coronariana no grupo da sinvastatina (238 *vs.* 300 mortes; $P = 0,0018$). Não se observou diferença na incidência de mortalidade por câncer entre os grupos originais. O ensaio clínico *A to Z*¹⁵³ mostrou que tratamento intensivo (com 40 e 80 mg/dia) e mais precoce com sinvastatina *versus* um mais retardado (após quatro meses) e com menor dose (20 mg/dia) resultou em tendência para redução de desfechos cardiovasculares em pacientes acometidos de síndromes coronarianas agudas. Em outro grande ensaio clínico,¹⁵⁴ demonstrou-se que 40 mg/dia de sinvastatina reduziu em um quarto a incidência não só de eventos coronários, mas também de acidentes encefálicos isquêmicos, sem efeitos aparentes em hemorragia cerebral, mesmo em indivíduos sem altas concentrações de colesterol. O estudo HPS evidenciou

que a terapia foi benéfica para pessoas com doença cerebrovascular prévia, mesmo sem manifestações de doença coronariana. Todas as estatinas apresentam similar eficácia. Todas são custo-efetivas em prevenção secundária e prevenção primária em pacientes de alto risco.

Fármacos usados em angina estável

Nitratos

Dinitrato de isossorbida por via sublingual foi selecionado para uso restrito em controle imediato da dor em crise anginosa. Nitroglicerina é o representante de escolha, pois alia à eficácia pronto início de ação. Dinitrato de isossorbida demora mais a atuar por ser primeiramente biotransformado em mononitrato, seu metabólito ativo, mas seu efeito é mais prolongado. Quando administrado oralmente, determina níveis séricos muito variáveis, pelo que não é recomendado em tratamento de manutenção. Mononitratos têm início de ação mais rápido que dinitrato, mas não há evidências de que sejam superiores à nitroglicerina no manejo da crise anginosa¹⁵⁵.

Mononitrato de isossorbida por via oral é usado no tratamento de manutenção de angina estável, aumentando tolerância ao exercício e tempo para indução de isquemia. A formulação convencional deve ser utilizada a intervalos de 12 horas para evitar tolerância medicamentosa¹⁵⁶.

Betabloqueadores adrenérgicos

Atenolol é betabloqueador seletivo de receptores beta-1 cardíacos, o qual previne crises de angina desencadeadas por aumento de consumo de oxigênio, como ocorre na clássica angina de esforço. A utilidade dos betabloqueadores é menor, estando até contra-indicados, quando o componente vasoespástico predomina, como na angina de Prinzmetal. Por ser mais hidrossolúvel, não penetra eficientemente no sistema nervoso central, induzindo menos alteração de sono e pesadelos. Por ter mais longa ação, pode ser administrado em dose única diária, o que aumenta a adesão a tratamento. Por ser cardiosseletivo, tem menos efeito broncoconstritor, mas não é isento dele⁷³.

Propranolol é betabloqueador não-seletivo com múltiplas indicações, cardíacas (cardiopatia isquêmica, arritmia, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca) e não-cardíacas (em profilaxia de enxaqueca, ansiedade e tirotoxicose, por exemplo). Ensaio clínico randomizado e realizado em pacientes com teste de estresse por exercício anormal, propranolol não diferiu do placebo na redução das crises e na melhora da tolerância ao exercício¹⁵⁷. Embora não seja mais considerado fármaco de eleição, pode ser usado em angina estável, assim como os demais betabloqueadores. Tem como vantagens o baixo custo e as múltiplas indicações e como desvantagens mais efeitos adversos e menor comodidade de administração. Não há diferenças entre betabloqueadores e antagonistas do cálcio em reduzir frequência das crises anginosas, duração ao exercício, mortalidade e eventos cardiovasculares não-fatais em seis meses a três anos de uso¹⁵⁵.

Antagonistas do cálcio

Verapamil é o protótipo do subgrupo das fenilalquilaminas, recomendado no tratamento de manutenção de angina estável quando há contra-indicações aos betabloqueadores. A diminuição do consumo miocárdico de oxigênio é a base de sua eficácia em angina estável crônica. Por sua ação bradicardizante e conseqüente redução de débito cardíaco, está contra-indicado em pacientes com doença do nódulo AV, síndrome do nó sinusal, insuficiência cardíaca e suspeita de intoxicação digitalica ou por quinidina¹⁵⁶. Comparado a metoprolol, não diferiu significativamente em relação a mortalidade, desfecho combinado de mortalidade e eventos cardiovasculares não-fatais e qualidade de vida¹⁵⁸.

Anlodipino é representante das diidropiridinas. Por ter menor solubilidade, apresenta início de ação mais retardado e duração mais longa (propiciando uma

administração diária). Com pequeno efeito inotrópico negativo, pode ser usado em pacientes anginosos com bradicardia sinusal ou bloqueio atrioventricular¹. É também indicado em pacientes anginosos com síndrome de Raynaud¹⁵⁶. Comparado a nadolol, não mostrou diferença significativa em relação à frequência das crises de angina estável ou à tolerância ao exercício em seis meses¹⁵⁹. Comparado a nitrato de longa ação, não diferiu em termos de frequência das crises e qualidade de vida. Mas houve aumento da tolerância ao exercício em seis meses. Edema periférico foi mais comum no grupo que recebeu anlodipino¹⁶⁰.

Fármacos usados em síndromes coronarianas agudas

Nitratos

Em angina instável, devem ser usados exclusivamente no controle de crises por via sublingual (dinitrato de isossorbida) e, não havendo efeito após três doses repetidas, por via intravenosa (nitroglicerina ou mononitrato de isossorbida)¹⁶¹. Em comparação a placebo, trinitrato de glicerila intravenoso por 48 horas reduziu a proporção de pacientes com mais de dois episódios de dor ou com um novo episódio que durasse mais de 20 minutos ou que necessitasse terapia sublingual de resgate. Na emergência, nitratos intravenosos permanecem como tratamento de escolha, junto com heparina e ácido acetilsalicílico¹⁶². Seu uso crônico não apresenta benefício sobre mortalidade¹⁶³.

Em infarto do miocárdio com elevação de segmento ST, o uso rotineiro de nitratos não está indicado, exceto em infarto extenso ou superajuntado à insuficiência cardíaca, angina pós-infarto e para antagonizar espasmo coronariano na terapêutica de reperfusão. Estudos antigos sugeriram que nitroglicerina e nitroprusseto intravenosos reduzissem a mortalidade de pacientes com infarto, mas não há comprovação desse benefício. Grandes ensaios clínicos – GISSI-3 e ISIS-4 – não determinaram diferença de mortalidade em relação aos controles¹⁴⁴. Análise conjunta com mais de 80.000 pacientes tratados com nitratos intravenosos ou orais demonstrou taxas de sobrevivência de 7,7% no grupo controle e de 7,4% no grupo tratado. Esse resultado corresponde à redução de 3 a 4 mortes em cada 1.000 indivíduos tratados¹⁶⁴.

Betabloqueadores

Em angina instável e infarto sem elevação de segmento ST, betabloqueadores têm inegável benefício, reduzindo subsequente infarto ou isquemia recorrente ou ambos¹⁶³. Se o processo está em andamento, betabloqueadores injetáveis devem ser usados precocemente, seguidos de betabloqueadores orais. Propranolol foi comparado a placebo em pacientes com angina instável já em uso de nitratos e nifedipino, não demonstrando benefício no desfecho composto de morte, infarto do miocárdio, necessidade de revascularização coronária ou intervenção percutânea em 30 dias. Porém o número médio de episódios de angina e sua duração diminuíram¹⁶⁵. Ensaio clínico¹⁶⁶ que comparou metoprolol com nifedipino, associação de ambos e placebo demonstrou a superioridade do betabloqueador em reduzir significativamente a ocorrência de desfecho composto de angina recorrente e infarto do miocárdio em 48 horas.

Na angina de Prinzmetal, com forte vasoespasma, propranolol não deve ser usado para prevenção de crises, pelo risco de potencializar vasoconstrição coronariana¹⁴⁴.

Em infarto do miocárdio com elevação de segmento ST, betabloqueadores apresentam discretos efeitos absolutos sobre desfechos primordiais¹⁴⁴. No estudo MIAMI, metoprolol reduziu taxas de morte (5,7%) em relação ao placebo (8,9%)¹⁶⁷. No estudo ISIS-1, atenolol também reduziu mortalidade em relação ao placebo (3,9% versus 4,6%, respectivamente)¹⁶⁸. Esse efeito é discreto, pois evita morte de somente um em cada 150 pacientes tratados na fase aguda. Há pelo menos 30 ensaios clínicos de betabloqueadores na fase aguda do infarto,

totalizando 29.000 pacientes. Betabloqueadores intravenosos a que se seguem os orais se associam à redução de 13% no risco de mortalidade¹⁶⁴. Parte do benefício de betabloqueadores se deve provavelmente a efeito antiarrítmico em fibrilação ventricular, mas redução de área infartada diminui morbidade nos sobreviventes. Em estudos de longo prazo, a mortalidade tardia (entre seis meses e quatro anos) foi significativamente reduzida nos que receberam betabloqueadores em comparação aos controles¹⁶⁹. Assim, betabloqueadores são mantidos por um ano em pacientes de baixo risco e indefinidamente nos de risco alto¹⁴⁴. Nenhuma diferença foi atribuída a diferentes tipos de betabloqueadores (cardiosseletivos ou com atividade simpaticomimética intrínseca). A maioria das evidências foi obtida com propranolol, timolol e metoprolol¹⁴⁶. Ensaio clínico¹⁷⁰ alocou pacientes infartados e já submetidos à trombólise para tratamento precoce (dia 1) de metoprolol *versus* tratamento retardado (dia 6). No primeiro grupo, houve redução das taxas de reinfarto e dor recorrente após 6 dias. Não houve diferenças significativas em relação a mortalidade ou fração de ejeção ventricular entre os grupos em 6 dias e 1 ano, provavelmente por ser muito pequeno para detectar tal desfecho¹⁴⁶.

Antagonistas do cálcio

Em angina instável, antagonistas do cálcio são recomendados para pacientes com angina recorrente ou persistente que não responderam a doses plenas de betabloqueadores ou nitratos ou que têm contra-indicações ao uso de betabloqueadores. Os representantes preferenciais são verapamil e diltiazem¹⁷¹. Revisão sistemática¹⁷¹ de estudos que compararam antagonistas dos canais de cálcio com controles (propranolol ou placebo) não evidenciou diferença significativa entre eles sobre taxas de infarto do miocárdio e morte. Em um estudo, verapamil tendeu a reduzir infarto e morte, resultado não foi confirmado em metanálises e revisões sistemáticas¹⁶³. Diltiazem não deve ser usado em pacientes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca. Ao contrário, não há risco com uso de anlodipino ou felodipino¹⁶³. Nifedipino foi retirado deste contexto pela sugestão de aumento de mortalidade¹⁶².

Na angina de Prinzmetal, antagonistas do cálcio diidropiridínicos são os fármacos de escolha, mas verapamil e dinitrato de isossorbida por via oral são também eficazes¹⁴⁴.

Em infarto com elevação de seguimento ST, betabloqueadores mostram resultados contrastantes, em função de sua variabilidade. Revisão sistemática¹⁷² de sete estudos comparou verapamil a placebo, não encontrando diferenças significativas sobre mortalidade. Dois ensaios clínicos avaliaram nifedipino em infarto do miocárdio. O primeiro¹⁷³ foi prematuramente suspenso porque nifedipino aumentou em 33% a mortalidade em comparação ao placebo. O segundo¹⁷⁴ não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o fármaco e o placebo em relação à mortalidade.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)

Enalapril é representante desse grupo, com perfil farmacocinético que permite maior comodidade de administração. Todos os representantes desta classe apresentam comportamento similar no manejo da cardiopatia isquêmica¹⁶³.

Em angina instável e infarto sem elevação de segmento ST, tratamento de curto prazo com IECA não mostra benefícios sobre mortalidade. Ao contrário, tratamento prolongado previne eventos isquêmicos recorrentes e mortalidade na ampla população de indivíduos com cardiopatia isquêmica¹⁶³.

Em infarto do miocárdio com elevação de segmento ST, revisão sistemática¹⁷⁵ evidenciou que IECA iniciado dentro de 14 dias após o início dos sintomas reduziu a mortalidade em 14,4% depois de 6 semanas, comparativamente ao placebo. Contudo, outra revisão não-sistemática¹⁷⁶ mostrou que o tratamento

acarreta persistente hipotensão e disfunção renal em 6 semanas, comparativamente ao placebo. A eficácia é maior quando a instalação de tratamento se dá nas primeiras 24 horas pós-infarto, sobretudo em pacientes com fração de ejeção diminuída. O efeito não é diferente quando se compara IECA isoladamente ou em associação com ácido acetilsalicílico¹⁷⁷. Na ausência de contra-indicações, prescrevem-se inibidores da ECA indefinidamente em pacientes com disfunção ventricular esquerda e por seis semanas naqueles com IM de menor extensão¹⁴⁴.

Anticoagulantes

Heparina sódica tem sido amplamente testada em cardiopatia isquêmica. A morbimortalidade associada a síndromes coronarianas agudas sem elevação de segmento ST é mais constantemente influenciada por fármacos que interferem com formação de trombo coronariano, como ácido acetilsalicílico e heparina. Heparina é superior no controle de sintomas de angina refratária. Comparando-se ácido acetilsalicílico a heparina, esta última mostra melhor evolução em curto prazo¹⁷⁸. Ainda no hospital, 0,8% e 3,7% dos pacientes tratados com heparina e ácido acetilsalicílico, respectivamente, apresentaram infarto do miocárdio. Apesar dessa vantagem, a suspensão de heparina pode provocar recorrência de eventos cardiovasculares dentro de 9,5 horas¹⁷⁹. Por essa razão, recomenda-se associar heparina a ácido acetilsalicílico. Em revisão sistemática¹⁶² de seis estudos realizados em pacientes com angina instável tratados com heparina não-fracionada mais ácido acetilsalicílico ou ácido acetilsalicílico isolado em período até sete dias, a associação foi mais eficaz em reduzir risco de morte ou de evolução para infarto do miocárdio. Em outra revisão sistemática¹⁶², heparina mais ácido acetilsalicílico não reduziu morte ou infarto depois de 12 semanas, comparativamente a ácido acetilsalicílico isolado.

Em infarto de miocárdio com elevação de segmento ST, a utilidade de heparina não-fracionada por via subcutânea juntamente com trombolíticos foi avaliada em três grandes ensaios clínicos¹⁸⁰⁻¹⁸². Concluiu-se que heparina deve ser utilizada junto com alteplase. Não existe vantagem em adicionar heparina subcutânea a estreptoquinase e ácido acetilsalicílico, havendo ainda aumento no risco de sangramento, especialmente hemorragia intracraniana. Comparada a enoxaparina (heparina de baixo peso molecular), heparina foi mais eficaz em reduzir mortalidade em 30 dias, reinfarto durante a hospitalização ou isquemia refratária (15,4% vs. 11,4%), não mostrando diferença significativa em relação a sangramento¹⁸³. Os mesmos autores reanalisaram os fármacos quando administrados antes da entrada no hospital. Os resultados foram 17,4% para heparina não-fracionada e 14,2% para enoxaparina ($P = 0,08$). Neste estudo, porém, houve aumento significativo de hemorragia intracraniana com enoxaparina (2,2%) *versus* heparina não-fracionada (1,0%), predominando em pacientes idosos. Heparinas de baixo peso molecular são consideradas alternativas de heparina não-fracionada em pacientes com menos de 75 anos e sem disfunção renal¹⁸⁴.

Em resumo, pacientes que fazem trombólise com alteplase, tecnetplase ou reteplase, devem receber heparina não-fracionada, bem como pacientes submetidos à revascularização cirúrgica ou percutânea. Não se contra-indica seu uso em pacientes em processo de reperfusão com estreptoquinase, desde que em alto risco de embolia sistêmica: infarto grande ou de parede anterior, fibrilação atrial, embolia prévia ou em presença de trombo ventricular esquerdo¹⁶⁴.

Trombolíticos

Estreptoquinase é trombolítico usado em pacientes com infarto agudo do miocárdio e elevação do segmento ST, desde que não apresentem contra-indicações ao fármaco. Não existem dúvidas de que terapia trombolítica intraveno-

sa precoce melhora a sobrevida de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Revisão não-sistemática¹⁸⁵ de nove ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo em pacientes com infarto do miocárdio e elevação de segmento ST mostrou que a trombólise efetuada nas primeiras seis horas após o início dos sintomas reduziu mortalidade em 20%. Ensaio clínico¹⁸⁶, com mais de 17.000 pacientes, corroborou os efeitos da estreptoquinase a curto prazo, demonstrando também benefício do tratamento instituído até 12 horas após o início da dor e somação de efeitos com ácido acetilsalicílico. Hemorragia cerebral ocorre com mais frequência em idosos com baixo peso corporal ou em indivíduos hipertensos na admissão ou naqueles em uso de outros antitrombóticos¹⁴⁶. Revisão sistemática mostrou que a trombólise foi menos eficaz que angioplastia coronária percutânea primária em reduzir o desfecho composto de morte, reinfarto não-fatal e acidente vascular cerebral¹⁸⁷. Os estudos que compararam diferentes trombolíticos não encontraram diferenças de eficácia entre eles. Levando em conta a diferença de custo entre as opções disponíveis, recomenda-se abordagem mais seletiva para escolha de um fibrinolítico. Como as diferenças de eficácia são muito discretas, a vantagem econômica determina a preferência por estreptoquinase em hospitais brasileiros¹⁴⁴.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

(ver página 100)

ATENOLOL

(ver página 599)

BESILATO DE ANLODIPINO

Priscila Gebrim Louly

Na Rename 2006: itens 13.3 e 13.4.3

Apresentação

- Comprimidos 5 mg e 10 mg.

Indicações ^{1, 2, 5}

- Angina estável.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Hipersensibilidade a anlodipino.
- Choque cardiogênico.
- Angina instável.
- Estenose aórtica significativa.

Precauções ^{1, 2, 5}

- Deve ser usado com cuidado em pacientes com falência cardíaca compensada, insuficiências hepática e renal, disfunção ventricular esquerda grave, cardiomiopatia hipertrófica, edema, aumento de pressão intracraniana.
- Idosos são mais suscetíveis a constipação intestinal e hipotensão.
- Pode causar hipersensibilidade cruzada com outros bloqueadores de canal de cálcio.
- Pode causar hipotensão no início da terapia ou após aumento de dose.
- Monitorar quanto ao aparecimento de reações dermatológicas progressivas e persistentes, dor no peito, urina escurecida, alterações no batimento cardíaco, pés e tornozelos inchados, pele e olhos amarelados, fraqueza e cansaço incomuns.

- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 5}

Adultos

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial de 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, podendo aumentar para 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, na fase de manutenção.

Angina estável

- 5 a 10 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Idosos

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial de 2,5 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Angina estável

- 5 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 188}

- Início de efeito: 30 a 50 minutos.
- Pico de concentração: 6 a 12 horas.
- Duração: 24 horas.
- Meia-vida: 30 a 50 horas, podendo durar até 56 horas na insuficiência hepática e 58 horas em pacientes idosos.
- Metabolismo: hepático (90%); metabólitos inativos; extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: renal (70%) e fecal (10%).
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos^{2, 5}

- Edema periférico (2 a 15%), palpitações (1 a 4%), rubor (1 a 3%).
- Dor de cabeça (7%), tontura (1 a 3%), fadiga (4%), sonolência (1 a 2%) parestesias (1 a 2%).
- Dor abdominal (1 a 2%), náusea (3%), dispepsia (1 a 2%).
- Hiperplasia gengival.
- Dispnéia.
- Câibras, (1 a 2%).
- Disfunção erétil (1 a 2%).

Interações medicamentosas^{2, 5, 188}

- Pode haver aumento de efeito de anlodipino por: antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, macrolídeos, doxiciclina, diclofenaco, isoniazida, propofol, quinidina, verapamil, sildenafil.
- Pode ocorrer diminuição de efeito de anlodipino pelo uso concomitante de: cálcio, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifamicina, nevirapina.
- Anlodipino aumenta a concentração plasmática de: aminofilina, fluvoxamina, mirtazapina, teofilina, trifluoperazina, ciclosporina.
- Atazanavir e droperidol aumentam o risco de cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado, *torsades de pointes*, parada cardíaca).
- Uso concomitante com amiodarona: pode resultar em bradicardia, bloqueio atrioventricular e/ou parada cardíaca.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Evitar dirigir veículos automotores, operar máquinas ou realizar qualquer tarefa que exija atenção.
- Orientar para adoção de boa higiene oral e visitar frequentemente o dentista para prevenir sangramentos, hipersensibilidade e inflamação na gengiva.
- Orientar que pode ser tomado com ou sem alimentos.

Aspectos farmacêuticos^{1, 2, 5}

- Deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura ambiente, de 15 a 25 °C.
- Os comprimidos fabricados por laboratórios diferentes podem conter diversos sais (ex. besilato de anlodipino, maleato de anlodipino, mesilato de anlodipino) que são intercambiáveis.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações medicamentosas. Segurança e eficácia deste medicamento em crianças menores de 6 anos ainda não foram estabelecidas.

CAPTOPRIL

Silvio Barberato Filho e Luciane Cruz Lopes

Na Renome 2006: item 13.4.5

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicação^{5, 7}

- Urgência hipertensiva.

Contra-indicações^{5, 7}

- Hipersensibilidade ao captopril ou outros inibidores da ECA.
- Gravidez.

Precauções^{5, 7}

- Monitorar pressão arterial após a primeira dose.
- Monitorar níveis de potássio, especialmente se houver insuficiência renal.
- Monitorar função hepática. Retirar imediatamente o captopril no caso de elevação das enzimas hepáticas ou icterícia.
- Cautela com pacientes com história de alergias, pois pode haver angioedema mesmo após primeira dose.
- Segurança e eficácia não estabelecidas em pacientes pediátricos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C para o primeiro trimestre e D para o segundo e terceiro trimestres (ver apêndice A).

Esquemas de administração¹⁸⁹

Adultos

- 25 mg, por via oral. Repetir em uma hora se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 7}

- Alimentos diminuem a absorção de captopril.
- Início da ação: 15 a 30 minutos.
- Duração da ação: 6 horas.
- Pico de concentração: 30 a 90 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 1,9 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (predominantemente em forma inalterada).

Efeitos adversos^{5, 7}

- Hipotensão, *rash*, angioedema, tosse, taquicardia, palpitação, cefaléia.

Interações medicamentosas^{5, 7}

- Uso concomitante de inibidores da ECA com diuréticos poupadores de potássio ou suplemento de potássio pode resultar em hipercalcemia.
- Uso concomitante de captopril com ácido acetilsalicílico ou antiinflamatórios não-esteróides pode resultar em diminuição da eficácia do captopril.
- Uso concomitante de captopril e diuréticos de alça ou diuréticos tiazídicos pode resultar em hipotensão postural (primeira dose).

Orientações aos pacientes ⁵

- Alertar que pode causar tosse.
- Orientar para evitar medicamentos que contenham potássio e diuréticos poupadores de potássio.
- Alertar para recorrer a atendimento médico caso surjam edema de face, dificuldade para respirar ou deglutir e rouquidão.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 7}

- Armazenar entre 15 e 30 °C.
- Proteger de calor, umidade e luz direta.
- Comprimidos podem apresentar leve odor sulfuroso.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

(ver página 116)

CLORIDRATO DE VERAPAMIL

(ver página 603)

DINITRATO DE ISOSSORBIDA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 13.3

Apresentação

- Comprimido sublingual 5 mg.

Indicação ⁵

- Crise de dor anginosa.

Contra-indicações ⁵

- Hipersensibilidade a isossorbida e nitratos orgânicos.
- Uso concomitante de sildenafila e correlatos.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Anemia grave.
- Trauma craniano e hemorragia cerebral.

Precauções ^{1, 5, 6}

- Cautela em pacientes com hipotensão, hipovolemia, aumento da pressão intra-ocular e intracraniana, hipermotilidade gástrica.
- Desenvolve-se tolerância ao fármaco.
- Monitorar atividade do fármaco (sensação de queimação na região bucal em contato com o fármaco).
- O comprimido sublingual não pode ser triturado ou ingerido.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ⁵

Adultos

- 2,5 a 5 mg, por via sublingual, até desaparecimento dos sintomas ou intolerância aos efeitos adversos.
- Doses devem ser administradas sempre que necessário. Podem ser repetidas a cada 2 a 3 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Início da ação: 2 a 10 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 15 a 45 minutos.
- Duração de efeito: 1 a 2 horas.
- Meia-vida: 1 a 4 horas.
- Metabolismo: hepático; metabólitos ativos.

- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos^{4, 5, 6}

- Hipotensão postural, tontura, taquicardia reflexa, rubor, cefaléia, edema periférico.
- Náusea, vômito, xerostomia.
- Visão borrada, suor frio.

Interações medicamentosas⁵

- Sildenafil e vardenafila: pode haver potencialização dos efeitos hipotensivos.
- Álcool aumenta o efeito hipotensor.

Orientações aos pacientes⁵

- Orientar para ingerir dinitrato de isossorbida 1 hora antes ou 2 horas após as refeições, porque a presença de alimento reduz a absorção.
- Orientar para portar sempre os comprimidos, que devem estar protegidos de umidade e luz.
- Ensinar a colocar o comprimido sob a língua assim que houver prenúncio de dor anginosa.
- Orientar para manter o comprimido na parte inferior da boca, sob a língua, até completa dissolução e sem deglutir.
- Alertar para não ingerir água enquanto a absorção não se completar.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- Manter à temperatura de 15 a 30 °C, protegido de calor e umidade.

ESTREPTOQUINASE

Caroline Batista Franco Ribeiro

Na Rename 2006: itens 13.3 e 14.7

Apresentação

- Solução injetável a 750.000 UI e 1.500.000 UI.

Indicações^{1, 2, 4, 5, 6}

- Tratamento de infarto agudo do miocárdio.

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5}

- Hemorragia recente ou hemorragia interna ativa, cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias, trauma.
- Sangramento vaginal, gastrointestinal ou urinário nos últimos 21 dias.
- Acidente cerebrovascular hemorrágico identificado por tomografia cerebral, história de acidente cerebrovascular ou traumatismo craniano nos últimos 3 meses, neoplasia intracraniana, malformação arteriovenosa encefálica, convulsões.
- Hipertensão grave (acima de 200/120 mmHg), dissecação da aorta, pericardite e endocardite bacteriana.
- Defeitos de coagulação, diátese hemorrágica, uso concomitante de anticoagulantes orais ou heparina, contagem de plaquetas menor que 300.000/mm³.
- História recente de úlcera péptica, varizes esofágicas e colite ulcerativa, doença hepática grave (ver apêndice C).
- Pancreatite aguda, hipo- ou hiperglicemia.
- Doença pulmonar aguda com cavitação.
- Reações alérgicas prévias.
- Infarto do miocárdio prévio recente.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 6, 190}

- Risco de infecção próxima no local de trombo, cateter intravenoso ou cânula arteriovenosa.

- Angioplastia, cirurgia coronariana de reperfusão ou outro procedimento de revascularização podem ser necessários para fornecer proteção duradoura contra reoclusão.
- Risco de sangramento ante qualquer procedimento invasivo, incluindo injeção, punções arteriais e venosas.
- Em retinopatia diabética ou outra condição oftálmica pode haver risco de hemorragia da retina.
- Cautela com outros tratamentos antitrombóticos.
- Necessidade de monitorização do paciente antes, durante e após o tratamento com testes de coagulação (TTPA, TP, hematócrito, contagem de plaquetas), eletrocardiograma (no infarto agudo miocárdio), estados mental e neurológico e sinais vitais.
- Disfunção renal grave.
- Trombólise coronariana pode resultar em arritmias de reperfusão.
- Empregar com cuidado em pacientes com mais de 75 anos.
- Realizar teste intradérmico com 100 UI para prever reação alérgica; se não houver resposta em 15-20 minutos, a dose terapêutica pode ser administrada.
- Monitorizar: concentração de fibrinogênio (mínimo aceitável de 1 g/L), tempo parcial de tromboplastina ativada, tempo de protrombina, contagem de plaquetas, hematócrito, sinais de sangramento.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1-6, 191, 192}

Adultos

Tratamento de infarto agudo do miocárdio

- 1.500.000 UI, em dose única, por infusão intravenosa, durante 60 minutos.
- O tratamento deve ser iniciado dentro de 12 horas, idealmente dentro de 1 hora (o uso depois de 12 horas requer aconselhamento de especialistas). A diluição é feita com 150 mL de glicose a 5% após reconstituição.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Não é absorvida por via oral e retal e não deve ser administrada por via intramuscular.
- Início de ação: quase imediato.
- Meia-vida de eliminação: 83 minutos.
- Duração de ação: efeito fibrinolítico desaparece dentro de algumas horas; efeito anticoagulante: 12-24 horas após suspensão da administração.

Efeitos adversos^{1, 2, 4-6}

- Acima de 10%: hipotensão, sangramento usualmente limitado ao local de injeção.
- 1% a 10%: calafrios, febre (1-4%), reações alérgicas, náusea, vômito, hemorragia gastrointestinal ou geniturinária, anemia, dor muscular, edema periorbital, broncoespasmo, epistaxe, sudorese.
- Abaixo de 1%: necrose tubular aguda, anafilaxia (0,1%), embolia por colesterol, síndrome de Guillain-Barré, arritmias (particularmente no infarto do miocárdio), hemorragia interna, incluindo hemorragia intracraniana.

Interações medicamentosas^{1, 5}

- Aumento de risco de sangramento com: antiplaquetários, outros trombolíticos, anticoagulantes.
- Ácido acetilsalicílico e heparina têm sido usados conjuntamente com estreptoquinase na maioria dos pacientes.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar o paciente para a importância de informar sobre sangramento localizado, presença de hematúria, epistaxe, hematomas inexplicáveis, sibilos ou dispnéia, erupção cutânea, prurido, edema na face, língua e lábios.
- Alertar para notificar se for necessário empregar outros medicamentos.
- Recomendar repouso estrito no leito e outras medidas para minimizar sangramento.

Aspectos farmacêuticos⁴⁻⁶

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C.
- A reconstituição deve ser feita imediatamente antes de usar.
- Se não for empregada imediatamente após, armazenar a solução a 2-8 °C. Descartá-la se não for usada no prazo de 8 horas.

HEPARINA SÓDICA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: itens 13.3 e 14.2

Sinonímia

- Heparina não-fracionada.

Apresentações

- Solução injetável 5.000 UI/mL.
- Solução injetável subcutânea 5.000 UI/0,25 mL.

Indicações^{1, 2}

- Prevenção primária de trombose venosa profunda em pacientes submetidos a cirurgias de grande duração ou com imobilização prolongada.
- Tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.
- Tratamento adjuvante no infarto agudo de miocárdio com e sem supradesnível de segmento ST.

Contra-indicações¹⁻³

- Hipersensibilidade à heparina.
- Hemofilia e trombocitopenia.
- Úlcera péptica, insuficiência hepática ou renal grave.
- Após trauma grave ou cirurgia recentes, especialmente nos olhos ou sistema nervoso.
- Endocardite bacteriana aguda, hipertensão grave não-controlada.
- Sangramento ativo.
- Anestesia espinal ou epidural com administração de doses de heparina.

Precauções¹⁻³

- Insuficiência renal (ver apêndice D) ou hepática (ver apêndice C).
- Idosos, necessidade de reajuste de doses.
- Em pacientes com hipersensibilidade a heparinas de baixo peso molecular.
- Em pacientes com diabetes melito, acidose, insuficiência renal crônica e uso concomitante de fármacos poupadores de potássio há risco de hipercalemia.
- Na gravidez a termo, a terapêutica com heparina deve ser suspensa 24 horas antes da indução eletiva de parto. Se ocorrer parto espontâneo durante o uso de heparina, é necessário proceder a monitorização cuidadosa (de concentrações de heparina e TTPA). Se houver efeito anticoagulante próximo à hora do parto, torna-se necessário empregar sulfato de protamina para reduzir o risco de sangramento.
- Monitorizar eficácia mediante a determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) por meio da estimulação por caolim, daí se originando a sigla mais conhecida (KTTP). Seja no esquema intermitente ou na infusão contínua, é indispensável manter TTPA em valores correspondentes

a 1,5-2 vezes o valor normal médio (geralmente 50 a 80 segundos). No esquema intermitente, determina-se TTPA logo antes da próxima dose. Na infusão contínua pode-se determinar TTPA a qualquer momento após estabilização dos níveis plasmáticos da heparina ou após administração da dose de ataque, modificando-se a velocidade de infusão de acordo com o resultado. A manutenção do nível terapêutico é conferida pelo menos uma vez ao dia. Na terapia com heparina subcutânea, não há necessidade de monitorização laboratorial por meio de TTPA.

- Monitorizar a concentração plasmática de potássio em crianças em risco de hipercalemia, principalmente se for previsto o uso de heparina por mais de 7 dias.
- Pelo risco de trombocitopenia induzida por heparina a partir de 5-10 dias de uso, proceder à contagem de plaquetas antes de iniciar tratamento com heparina e após, se for administrada por mais de 4 dias.
- Em síndromes coronarianas agudas sem supradesnível de segmento ST (angina instável e infarto do miocárdio) heparina deve ser dada com ácido acetilsalicílico para evitar efeito rebote pós-suspensão de heparina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3}

Adultos

Profilaxia de trombose venosa profunda

Esquema de minidoses

- 5.000 UI, por via subcutânea profunda, 2 horas antes da cirurgia e, depois, a cada 8 ou 12 horas, por 7 dias, até que o paciente esteja deambulando.

Tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar

Esquema de doses plenas

- Dose inicial de 5.000-10.000 UI, por via intravenosa, seguida por infusão contínua intravenosa de 15-25 UI/kg/hora (preferível) diluída em soro glicosado, por 5 a 6 dias. Dose de 24.000 UI/dia a 32.000 UI em 24 horas. Pode ainda ser administrada em injeções intravenosas intermitentes de 5.000 a 10.000 UI a cada 4 horas.

Tratamento adjuvante em infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnível de segmento ST

Esquema de doses plenas

- Dose de 5.000 UI, por injeção intravenosa em *bolus*, seguida de 1.000 UI/hora em infusão intravenosa contínua, por 48 horas. Em pacientes com mais de 80 kg utilizam-se 1.200 U por hora. A dose é ajustada para manter KTTTP entre 60 e 85 segundos.

Neonatos e crianças

Profilaxia de trombose venosa profunda

Esquema de minidoses

- Crianças de 1 mês a 12 anos: 100 unidades/kg, por via subcutânea, 2 vezes ao dia, ajustando de acordo com TTPA.

Tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar

Esquema de doses plenas

- Dose inicial 50 unidades/kg, por injeção intravenosa; depois infusão intravenosa contínua, na velocidade de 15-25 unidades/kg/hora, ajustando de acordo com TTPA.

Administração

- Selecionar solução de heparina com concentração adequada ao uso subcutâneo.
- Usar seringa de tuberculina, preenchida com 0,1 mL de ar antes de aspirar heparina do frasco.

- Retirar o volume desejado e trocar a agulha (essa deve ser curta para só atingir o tecido subcutâneo), uma vez que o filme de fármaco ao redor da primeira pode provocar sangramento no local da punção.
- Introduzir a agulha perpendicularmente ao plano, após desinfecção da pele e feitura de prega subcutânea.
- Desfazer a prega antes da injeção lenta do fármaco, sem prévia aspiração.
- O ar previamente aspirado servirá para limpar a agulha de resquícios do fármaco, evitando seu contato com tecidos no momento da retirada, e conseqüente sangramento local.
- Retirar a agulha rapidamente, pressionando moderadamente o local com algodão esterilizado por 5 a 10 segundos, sem massagear.
- Os sítios preferenciais de injeção estão na região peri-umbilical, afastados uns dos outros por 5 cm, devendo-se fazer rodízio entre eles.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹³

- Não é absorvida no trato gastrointestinal e não pode ser administrada por via intramuscular.
- Início de efeito: imediato (intravenosa) e 1-2 horas (subcutânea).
- Níveis séricos de heparina com eficácia anticoagulante completa: entre 0,25 e 0,5 UI/mL.
- Não atravessa a placenta e não é distribuída no leite materno.
- Concentrações plasmáticas de heparina podem ser mais prolongadas em pacientes com mais de 60 anos em comparação às de adultos jovens.
- Meia-vida: 1, 2,5 e 5 horas (respectivamente com doses intravenosas de 100, 400 e 800 UI/kg).
- Heparina não é removida por hemodiálise.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Trombocitopenia (0,3% e 2,4% com esquemas de minidoses e de doses plenas, respectivamente), geralmente 6 a 10 dias após iniciada a terapia, requerendo imediata suspensão de heparina.
- Hemorragia (20% em esquema de doses plenas: 6,8% e 14,2% com infusão contínua e administração intermitente, respectivamente), grave em aproximadamente 1/4 dos pacientes, geralmente controlada por suspensão da heparina, mas antagonizada por protamina (1 mg antagoniza 100 UI de heparina), se for necessária rápida reversão do sangramento.
- Reações de hipersensibilidade (urticária, angioedema, anafilaxia, rinite, conjuntivite, asma, prurido, febre), tremores, cefaléia, náusea, vômito, osteoporose após uso prolongado, neuropatia periférica, necrose epitelial e raramente alopecia.
- Hipercalemia, priapismo.

Interações medicamentosas ^{1, 13}

- Heparina inibe a secreção endógena de aldosterona, resultando em hipercalemia.
- Aumento do risco de hemorragia com uso concomitante de: ácido acetilsalicílico e outros antiplaquetários, anticoagulantes orais, trombolíticos, dextrano, anti-histamínicos, tetraciclina, penicilinas injetáveis, nicotina e glicosídeos cardíacos.
- Diminuição de efeito de heparina com uso concomitante de altas doses de nitroglicerina.

Orientações aos pacientes ⁴

- Alertar para não usar ácido acetilsalicílico enquanto fizer uso deste medicamento. Verificar o rótulo ou a bula de medicamentos de venda livre, já que muitos deles contêm este fármaco.
- Portar sempre um cartão de identificação avisando o uso regular de heparina.

- Evitar esportes ou outras atividades que possam causar lesões.
- Alertar sobre a importância de avisar ao médico qualquer queda, batidas na cabeça ou no corpo ou outras lesões, devido ao risco de sangramento interno inadvertido e grave.
- Tomar muito cuidado ao escovar os dentes ou se barbear. Se possível, usar escova macia e barbeador elétrico.

Aspectos farmacêuticos¹³

- Não congelar. Armazenar em temperaturas entre 15 e 30 °C.
- Heparina, fortemente ácida, reage com certos compostos alcalinos, perdendo a atividade farmacológica.
- Heparina precipita quando misturada a ciprofloxacino, doxorrubicina, droperidol ou mitoxantrona.

MALEATO DE ENALAPRIL

(ver página 594)

MONONITRATO DE ISOSSORBIDA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 13. 3

Apresentações

- Comprimido 40 mg.
- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicação⁵

- Tratamento de manutenção de angina estável.

Contra-indicações⁵

- Hipersensibilidade a isossorbida e nitratos orgânicos.
- Uso concomitante de sildenafila e correlatos.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Anemia grave.
- Trauma craniano e hemorragia cerebral.

Precauções^{1, 5, 6}

- Cautela em pacientes com hipotensão postural, fraqueza, tontura, síncope.
- Desenvolve-se tolerância ao fármaco e tolerância cruzada com outros nitratos.
- Oferecer intervalo de pelo menos 12 horas sem uso do fármaco.
- Os efeitos adversos são dependentes de dose.
- Dor anginosa pode surgir com uso de altas doses.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração⁵

Adultos

- 5-10 mg, por via oral, em duas doses diárias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Início da ação: 30-60 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 15-45 minutos.
- Duração de efeito: 6 horas.
- Meia-vida: 4 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos^{4, 5, 6}

- Cefaléia (19-38%), tontura (3-5%).
- Náusea e vômito (2-4%).

Interações medicamentosas⁵

- Sildenafil e vardenafila: potencialização dos efeitos hipotensivos.
- Evitar ingestão de bebida alcoólica, devido ao aumento do efeito hipotensor.

Orientação ao paciente⁵

- Orientar para ingerir o comprimido com 250 mL de água.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- Manter à temperatura de 15-30 °C, protegido de luz e umidade.

SINVASTATINA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: itens 13.3 e 13.7

Apresentação

- Comprimidos de 10 mg e 40 mg.

Indicações^{5, 193}

- Prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica.
- Dislipidemias.

Contra-indicações⁵

- Reação de hipersensibilidade à sinvastatina.
- Doença hepática aguda.
- Gravidez.
- Lactação.

Precauções⁵

- Causas secundárias de hiperlipidemias devem ser afastadas antes de iniciar o tratamento.
- A função hepática deve ser monitorada periodicamente (ver apêndice C).
- Monitorar função renal (ver apêndice D).
- Cautela com pacientes que fazem uso crônico de álcool.
- Durante grandes procedimentos cirúrgicos, há risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.
- Em caso de miopatia e rabdomiólise, o uso deve ser suspenso.
- A dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg/dia quando há uso concomitante de amiodarona.
- Monitorar níveis de CK e suspender o uso quando houver aumento significativo dos níveis enzimáticos.
- Monitorar níveis lipídicos após 4 semanas do início do tratamento e periodicamente com o uso crônico.
- A segurança para crianças com menos de 10 anos não foi estabelecida.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X.

Esquemas de administração^{5, 6}

Adultos

Prevenção de cardiopatia isquêmica e dislipidemias

- 40 mg, por via oral, uma vez ao dia, à noite. Limite de dose: 80 mg/dia.

Idosos

Prevenção de cardiopatia isquêmica e dislipidemias

- 2,5-20 mg/dia, por via oral, em dose única diária, à noite.

Adolescentes / crianças acima de 10 anos

Dislipidemias

- 10 mg/dia, inicialmente, por via oral, em dose única diária, à noite.
- Dose manutenção 10-40 mg/dia. Dose máxima: 40 mg/dia (10-17 anos).

Observação

- Na insuficiência renal grave (DCE inferior a 10 mg/mL): dose inicial de 5 mg/dia.

- Dose máxima: 10 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Início de ação: 2 semanas.
- Pico de efeito: 4 a 6 semanas.
- Metabolismo: hepático; extenso efeito de primeira passagem.
- Excreção: fecal (60%) e renal (13%).

Efeitos adversos^{4, 5, 6}

- Miopatia (15%), rabdomiólise (15%).
- Hepatotoxicidade (7%), elevação de CK (5%).
- Dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreias (20%).
- Distúrbios psiquiátricos (10%), síndrome das pernas inquietas.
- Distúrbios visuais (4%).
- Infecção respiratória alta (2%).
- Hipotensão.
- Alopecia.
- Disfunção sexual.
- *Rash* cutâneo.

Interações medicamentosas⁵

- Aumento de efeito de sinvastatina: amiodarona, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, inibidores de protease, nefazodona, fibratos, niacina (acima de 1 g/dia), ciclosporina, danazol, genfibrozila, verapamil, ácido fusídico, diltiazem, fluconazol, imatinibe, inibidores da protease, risperidona e voriconazol.
- Aumenta a toxicidade da digoxina e varfarina.
- Redução de efeito de sinvastatina: efavirenz, erva-de-são-joão, farelo de trigo, pectina, bosentana, carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina e rifampicina.

Orientações aos pacientes^{5, 194}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Alertar para não consumir bebidas alcoólicas durante terapia com sinvastatina.
- Informar que a sinvastatina deve ser administrada à noite.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Armazenar à temperatura de 5-30 °C.

ATENÇÃO: segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 10 anos idade. Utilizar com precaução em paciente idoso, devido à maior predisposição a miopatias. Este fármaco apresenta número elevado de interações que pode causar miopatia e/ou rabdomiólise.

13.4 Anti-hipertensivos

Hipertensão arterial sistêmica é tratada com a finalidade de diminuir o risco de doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, as quais se exteriorizam, predominantemente, por acometimento isquêmico cardíaco, cerebral, vascular periférico e renal. Assim, o tratamento objetiva redução de morbimortalidade e aumento em qualidade de vida dos indivíduos¹⁹⁵.

O controle da hipertensão arterial é feito por medidas não-medicamentosas e medicamentosas. As primeiras devem fazer parte de uma estratégia de promoção de saúde e não só de tratamento da hipertensão. As últimas são exercidas por diversas classes farmacológicas. Seu benefício deve ser aferido pela redução de desfechos primordiais, tais como incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e outras conseqüências. O efeito

de fármacos sobre a pressão arterial é aceito como desfecho intermediário, pois antevê o efeito de medicamentos sobre os desfechos primordiais, com notáveis exceções¹⁹⁵.

A seleção de anti-hipertensivos, bem como de esquemas de tratamento, é regida por valores pressóricos, presença de co-morbidades (diabetes melito ou eventos cardiovasculares prévios), repercussão da hipertensão em órgãos-alvo, idade, gravidez e perfil de efeitos adversos dos fármacos.

Inovações contemporâneas são vistas em diretrizes norteadoras de tratamento¹⁹⁶, com foco em tratamento medicamentoso mais precoce e uso concomitante de múltiplos fármacos. Um estímulo a isso tem sido a investigação de associações em doses fixas, predominante no cenário da pesquisa em hipertensão nos dias atuais.

Aspecto ainda controverso é o tratamento de hipertensão leve a moderada durante a gravidez. Revisão Cochrane¹⁹⁷ de 40 estudos, nos quais medicamentos foram comparados a placebo ou nenhum tratamento, mostrou redução à metade do risco de desenvolver hipertensão grave, mas não afetou o risco de pré-eclâmpsia. Também não se evidenciou claro benefício sobre desfechos nos neonatos. Tampouco há clara diferença entre os vários anti-hipertensivos testados. Assim, na hipertensão em gestante, recomenda-se tratar casos leves com medidas não-medicamentosas. Em graus moderados e graves, as gestantes podem continuar com seus medicamentos usuais, desde que excluam inibidores da enzima conversora de angiotensina II e antagonistas seletivos de receptores de angiotensina II, devido aos potenciais efeitos teratogênicos desses dois grupos farmacológicos.

13.4.1 Diuréticos

Após o estudo ALLHAT,¹⁹⁸ o papel dos diuréticos ficou assentado na terapia da hipertensão, pois, em comparação a anlodipino, lisinopril e doxazosina (braço do estudo precocemente abandonado), clortalidona mostrou melhor desempenho em desfechos como incidência de doença arterial coronariana fatal, infarto não-fatal, mortalidade por todas as causas, acidente cerebrovascular e eventos cardiovasculares em diferentes extratos de gênero, raça e em pacientes com e sem diabetes melito. Postula-se que sua particular eficácia na prevenção de acidente cerebrovascular possa dever-se a propriedades específicas. Pela soma das evidências reforça-se a idéia de que diuréticos são a primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial¹⁰⁵.

Espironolactona – antagonista de aldosterona e diurético poupador de potássio – pode ser associada a diuréticos espoliadores de potássio para corrigir a perda desse íon, com a vantagem adicional de incrementar o efeito diurético pela correção do hiperaldosteronismo secundário induzido pelo uso crônico desses agentes. Em hipertensão refratária a tratamento, a administração de 25 mg/dia de espironolactona em adição a outros três anti-hipertensivos em média determinou queda significativa da pressão arterial¹⁹⁹.

Hidroclorotiazida, em baixas doses, mostrou-se eficaz em prevenir tanto doença arterial coronariana quanto cerebrovascular. É o agente preferencial para iniciar a terapia da maioria dos hipertensos. Pode ser usado em monoterapia ou em associação com anti-hipertensivos de outras classes para evitar a pseudotolerância. A comparação entre hidroclorotiazida (25 mg/dia) e clortalidona (12,5 mg/dia) em hipertensos virgens de tratamento mostrou que clortalidona reduziu mais a pressão arterial sistólica, evidenciada por MAPA ambulatorial. Essa diferença não ficou evidente em medidas convencionais de pressão arterial em consultório²⁰⁰.

ESPIRONOLACTONA

(ver página 588)

HIDROCLOROTIAZIDA

(ver página 592)

13.4.2 Bloqueadores Adrenérgicos

Os bloqueadores do sistema simpático reduzem a pressão arterial primordialmente pela diminuição de débito cardíaco. Dentre eles, betabloqueadores têm sido os mais estudados. Os depletivos do terminal adrenérgico estão em desuso. A discussão atual é sobre a permanência de betabloqueadores como agentes de primeira linha na terapia anti-hipertensiva, ocasionada por uma primeira análise de que atenolol não seria eficaz em hipertensão. Metanálise²⁰¹ de 13 ensaios clínicos randomizados que compararam betabloqueadores a outros anti-hipertensivos, placebo ou nenhum tratamento mostrou que o risco relativo de acidente vascular cerebral foi 16% mais alto com betabloqueadores do que com outros fármacos. Não houve diferença em relação a infarto do miocárdio ou mortalidade. Quando a comparação se fez com placebo ou nenhum tratamento, o risco relativo de acidente vascular encefálico reduziu-se em 19% para todos os betabloqueadores. Revisão Cochrane²⁰² quantificou eficácia e segurança de betabloqueadores sobre morbimortalidade em adultos hipertensos, em comparação com placebo ou não-tratamento, diuréticos, antagonistas do cálcio e inibidores do sistema renina-angiotensina. Em relação a risco de mortalidade por todas as causas, não houve diferença entre betabloqueadores, placebo, diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina, mas foi maior com betabloqueadores quando comparados a antagonistas do cálcio. Betabloqueadores não diferiram do placebo com respeito a risco total de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e doença isquêmica coronariana. Houve mais acidentes vasculares cerebrais com betabloqueadores do que com antagonistas do cálcio e inibidores do sistema renina-angiotensina. Na maioria dos estudos, o agente usado foi atenolol. Os autores opinam de que betabloqueadores não deveriam ser usados como anti-hipertensivos de primeira linha, baseando-se em que seu efeito é relativamente fraco em prevenir acidente vascular encefálico e na ausência de efeito em doença coronariana quando comparado a placebo e não-tratamento. Adicionalmente, pacientes em uso de betabloqueadores suspenderam mais o tratamento dos que recebiam diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina²⁰³. Cruickshank²⁰⁴ pondera que o efeito anti-hipertensivo de betabloqueador em pacientes mais jovens (128-55 anos) tende a ser superior ao de antagonista do cálcio, bloqueador alfa, inibidor da ECA e diurético sobre desfechos primários micro e macrovasculares em diabéticos obesos e hipertensos. O mesmo não ocorre em idosos que têm diferentes mecanismos para elevação da pressão arterial. Não se definiu se o efeito deletério se concentra em atenolol ou se é um efeito de classe. Chama-se a atenção para que as diretrizes em hipertensão estão privilegiando os pacientes idosos porque os estudos são feitos prioritariamente com participantes dessa faixa etária¹⁹⁶. Muitos estudos compararam novas alternativas com β -bloqueador ou diurético tomados em conjunto, como grupo único (tratamento tradicional). Isso pode ter influenciado resultados prévios. Revisão sistemática Cochrane²⁰⁵ de 29 estudos (com aproximadamente 2.500 participantes) avaliou o uso de betabloqueadores em gestantes com hipertensão de leve a moderada. Em comparação a placebo, betabloqueadores diminuíram o risco de hipertensão grave e a necessidade de anti-hipertensivos adicionais e associaram-se a pequeno peso dos recém-nascidos para sua idade gestacional.

Atenolol é um dos mais usados betabloqueadores em hipertensão arterial, por sua seletividade beta-1 cardíaca, maior conveniência de esquema de admi-

nistração e menor penetração em sistema nervoso central. Entretanto, existe questionamento atual sobre sua segurança como fármaco de primeira linha em tratamento de hipertensão arterial. Em revisão sistemática²⁰⁶ de quatro (atenolol comparado a placebo e nenhum tratamento) e cinco estudos (atenolol *versus* outros anti-hipertensivos), não houve diferenças de desfechos (mortalidade de todas as causas, mortalidade cardiovascular e infarto do miocárdio) entre atenolol e placebo, porém o risco de acidente vascular cerebral foi menor com atenolol; em comparação a outros anti-hipertensivos, não houve maiores diferenças em relação a queda de pressão arterial, mas maior mortalidade cardiovascular foi observada com atenolol. Acidentes vasculares cerebrais foram mais frequentes no grupo de atenolol. Outra revisão²⁰⁷ de cinco ensaios clínicos que compararam betabloqueadores com e sem diuréticos com placebo ou nenhum tratamento em hipertensos sem recente morbidade cardiovascular evidenciou significativa redução de risco de eventos cardiovasculares (19%), morte cardiovascular (15%) e acidente vascular cerebral (32%) em pacientes em uso de atenolol ou outros betabloqueadores. Não se evidenciou diferença significativa em relação a doença isquêmica coronariana. Nos estudos LIFE e ASCOT, atenolol foi usado como elemento de comparação para outros anti-hipertensivos na terapia de primeira linha, mostrando queda equivalente da pressão arterial, mas não diminuição de eventos cardiovasculares. Isso poderia ser explicado por diferentes efeitos de atenolol sobre pressão arterial braquial e pressão aórtica, o que não acontece com diuréticos e outros vasodilatadores²⁰⁸.

Metildopa

A tradição é que tem orientado a seleção de metildopa em listas de medicamentos essenciais²⁰⁹. Revisão Cochrane²¹⁰ analisou 17 ensaios em que anti-hipertensivos foram comparados entre si em hipertensão durante a gravidez, sem mostrar clara diferença entre eles. No entanto, os fármacos testados mostraram-se melhores do que metildopa na redução de risco de morte fetal. Ainda nessa comparação, a suspensão do tratamento por efeitos adversos de metildopa ocorreu em quatro estudos (n = 272 mulheres), parto cesáreo em nove (n = 779 gestantes), placenta prévia, em um (n = 173 mulheres) e internação em unidade de cuidados especiais, em três ensaios (n = 379 mulheres). À luz dessas informações, parece prudente não empregar metildopa como anti-hipertensivo preferencial²⁰⁹.

ATENOLOL

(ver página 599)

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

(ver página 116)

METILDOPA

Paloma Michelle de Sales

Na Rename 2006: item 13.4.2

Apresentação

- Comprimido 250 mg.

Indicação^{1, 5, 212}

- Hipertensão crônica de leve a moderada na gravidez (benefício não definido).

Contra-indicações ^{5, 211}

- Hipersensibilidade à metildopa.
- Doença hepática ativa.

Precauções ^{5, 6}

- Evitar interrupção abrupta.
- Cautela em pacientes com hipotensão, doença hepática, insuficiência renal (ver apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 5, 211}**Gestantes**

- 250 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas; ajustar a dose, se necessário, a cada 2 dias; dose máxima: 2 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Início da ação: 3-6 horas.
- Pico de efeito: 6-9 horas.
- Duração: 12-24 horas.
- Meia-vida de eliminação: 75-80 minutos.
- Metabolismo: hepático (50%).
- Excreção: renal (70%) e fecal (30-50%).

Efeitos adversos ^{1, 4-6, 212}

- Hipotensão postural, bradiarritmia.
- Sedação.
- Xerostomia.
- Hepatotoxicidade.
- Anemia hemolítica.
- Febre.
- Rebote na retirada.

Interações medicamentosas ⁵

- Com inibidores da monoamina oxidase e pseudoefedrina pode ocasionar em crise hipertensiva.
- Antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas reduzem a atividade de metildopa.
- Ferro diminui a absorção da metildopa, com redução da sua eficácia.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar para evitar uso de bebida alcoólica.
- Orientar para suplementar a dieta com vitamina B₁₂ e folato quando em uso de altas doses de metildopa.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 212}

- Armazenar à temperatura de 15-30 °C, protegendo de umidade.

SUCCINATO DE METOPROLOL

(ver página 596)

13.4.3 Bloqueadores de canais de cálcio**Anlodipino**

Em subanálise do estudo ALLHAT, hipertensos idosos foram randomizados para anlodipino (n = 9048) ou lisinopril (n = 9054). A redução de pressão arterial foi similar em não-negros, mas não em indivíduos de raça negra. Não houve diferenças significativas em desfecho conjunto de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não-fatal, mortalidade de todas as causas, e doença renal em estágio final. As taxas de acidente vascular cerebral foram maiores com lisinopril em negros, mas não em não-negros ou mulheres. Os riscos com ambos

os fármacos também foram similares. Houve menor controle de pressão arterial no braço de lisinopril.

Verapamil

O estudo aberto INVEST²¹⁴ comparou verapamil de ação prolongada mais tandolapril a atenolol mais hidroclorotiazida na prevenção de eventos cardiovasculares em hipertensos com cardiopatia isquêmica. Todos os participantes tinham 50 anos ou mais e houve migração de tandolapril e hidroclorotiazida entre os grupos. A despeito da baixa qualidade do estudo, houve destacada igualdade na incidência de eventos em ambos os grupos. A pressão arterial apresentou resposta similar nos dois grupos.

BESILATO DE ANLODIPINO

(ver página 611)

CLORIDRATO DE VERAPAMIL

(ver página 603)

13.4.4 Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Metanálise²¹⁵ de quatro ensaios clínicos que compararam os IECA na hipertensão arterial *versus* placebo demonstrou redução na ocorrência de AVC em 30%, doença isquêmica cardíaca em 20%, outros eventos cardíacos maiores em 21% e mortalidade total em 16%. Em análises secundárias^{216, 217} de ensaios clínicos, houve vantagem de inibidores da ECA sobre antagonistas do cálcio. Vantagem similar de inibidores da ECA também foi observada em desfechos renais²¹⁸. IECA oferecem proteção renal e cardiovascular independente de seus efeitos sobre a pressão arterial sistólica. Entretanto, no estudo ALLHAT,¹⁹⁸ não houve diferenças entre lisinopril (10 a 40 mg/dia), clortalidona (12,5 a 25 mg/dia) e anlodipino (2,5 a 10 mg/dia).

Captopril tem uso restrito para tratamento inicial de urgências hipertensivas, devendo ser deglutido, pois a apresentação comercial e suas características farmacocinéticas não permitem a absorção sublingual.

Enalapril mostrou superioridade sobre diurético em prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes idosos²¹⁹. Em ensaio clínico²²⁰ que comparou eficácia e tolerabilidade de tandolapril e enalapril em hipertensão leve e moderada, não houve diferenças entre eles referentemente à diminuição de pressão arterial diastólica. Enalapril foi comparado a novo antagonista de cálcio em hipertensos leves e moderados com diabetes de tipo 2. Não houve diferenças de eficácia e tolerabilidade entre os fármacos²²¹.

CAPTOPRIL

(ver página 613)

MALEATO DE ENALAPRIL

(ver página 594)

13.4.5 Vasodilatadores Diretos

Hidralazina deve ser usada apenas em hipertensão refratária. Em revisão realizada em gestantes hipertensas,²²² nifedipino foi considerado mais eficaz e seguro do que hidralazina, sem efeitos adversos sobre o feto. Outra vantagem

considerada foi a facilidade da via oral. Contudo, os autores sugerem cautela na associação de nifedipino com sulfato de magnésio, pois hipotensão, morte materna e bloqueio neuromuscular têm sido relatados com aquela associação. O uso sublingual de nifedipino de curta ação se associa a excessivas quedas de pressão sanguínea materna²²³. Metanálise²²⁴ de 21 estudos (n = 893) comparativos entre diferentes opções não demonstrou inequívoca superioridade de nenhuma delas. Comparativamente a outros fármacos, pacientes tratadas com hidralazina apresentaram com mais frequência hipotensão e oligúria, partos cesáreos e placenta prévia. Ocorreram mais baixos escores de Apgar e mais efeitos adversos na frequência cardíaca fetal. Hidralazina associou-se a mais efeitos adversos maternos e a menos bradicardia neonatal do que labetalol. Os estudos apresentavam heterogeneidade de desfechos e de qualidade metodológica, o que não confere poder suficiente para guiar a prática clínica. Apesar disso, tais resultados não fundamentam o uso de hidralazina como tratamento de primeira linha no tratamento de hipertensão grave da gravidez.

Nitroprusseto de sódio tem uso restrito para tratamento de emergência hipertensiva. Idealmente, pacientes em emergência hipertensiva devem ser encaminhados para internação em unidade de tratamento intensivo, com monitorização de pressão arterial e eletrocardiograma. Nitroprusseto de sódio é o fármaco de eleição, por ter grande eficácia hipotensora e efeito titulável, a despeito da dificuldade de administrá-lo.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 13.4.4

Apresentações

- Comprimido 25 mg.
- Solução injetável 20 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4, 5}

- Hipertensão arterial sistêmica grave e refratária.
- Hipertensão grave na gravidez.
- Hipertensão secundária a eclâmpsia e pré-eclâmpsia.

Contra-indicações^{1, 2, 5, 6}

- Taquicardia grave.
- Insuficiência miocárdica por obstrução mecânica.
- *Cor pulmonale*.
- Aneurisma aórtico dissecado.
- Doença reumática de valva mitral.
- Porfíria.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Insuficiência cardíaca grave.
- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções^{1, 2, 5, 6}

- Cautela em insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D).
- Suspender tratamento frente a indícios de desencadeamento de lúpus eritematoso sistêmico.
- Cautela em pacientes com doença coronariana, doença cerebrovascular, doença da valva mitral.
- Monitorar pressão arterial durante uso intravenoso.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 4, 5}

Adultos

Hipertensão arterial sistêmica refratária

- 50 a 200 mg, por via oral, a cada 8 a 12 horas.

Hipertensão grave na gravidez

- 10 a 20 mg/dose, por vias intramuscular ou intravenosa, a cada 4 a 6 horas, até 40 mg/dose.

Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia

- 5 mg, por via intravenosa, a cada 15 a 20 minutos. Dose máxima: 20 mg.
- 200 a 300 microgramas/minuto, por infusão intravenosa, inicialmente; manutenção: 50 a 150 microgramas/minuto.
- Alternativa: 12,5 mg, por via intramuscular, a cada 2 horas, conforme necessário.

Idosos

Hipertensão arterial sistêmica refratária

- 10 mg 2 a 3 vezes ao dia, por via oral; aumentar 10 a 25 mg ao dia a cada 2 a 5 dias.

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica refratária

- 0,75 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a cada 6 horas. Aumentar gradualmente a dose, de acordo com a resposta, durante 3 a 4 semanas. Dose máxima: 200 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 6, 143}

- Biodisponibilidade oral é aumentada com alimento.
- Início de efeito: 20 a 30 minutos (oral) e 5 a 20 minutos (intravenosa).
- Pico de concentração: 1 a 2 horas (oral).
- Duração de efeito: até 8 horas (oral) e 1 a 4 horas (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: 2 a 8 horas (função renal normal), superior a 16 horas (quando DCE for inferior a 20 mL/minutos).
- Metabolismo: hepático; metabolismo de primeira passagem significativo, por acetilação. Diferença de resposta entre acetiladores rápidos e acetiladores lentos.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 6, 143, 224}

- Efeitos da administração na gravidez: hipotensão materna, partos cesáreos, placenta prévia, baixos escores de Apgar.
- Hipotensão postural, exacerbação de angina, palpitações.
- Cefaléia.
- Indução de lúpus eritematoso sistêmico.
- Discrasias sangüíneas (raras).
- *Rash* cutâneo (raro).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 6}

- Efeito corretivo: diuréticos e betabloqueadores adrenérgicos corrigem retenção de sódio e água e taquicardia reflexa, respectivamente. Constituem adequado esquema tríplice em hipertensão refratária.
- Pode haver aumento do efeito da hidralazina por propranolol e inibidores da MAO.
- Diminuição de efeito de hidralazina por: antiinflamatórios não-esteróides e esteróides, contraceptivos orais.
- Metoprolol e propranolol: há aumento do risco de toxicidade dos betabloqueadores.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir, pelo risco de produzir tontura.

- Alertar para a importância de monitorizar regularmente a pressão sanguínea.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6}

- É estável em veículos como manitol e sorbitol por 21 dias.
- Incompatibilidade com: dextrose, frutose, lactose e maltose. A adição de fosfato e citrato à solução não tem efeito sobre a estabilidade do veículo.
- Comprimidos e ampolas devem ser armazenados entre 15 a 30 °C e protegidos de luz.
- Ampolas não devem ser congeladas.
- Pode haver mudança de cor em solução, o que não indica perda da eficácia.
- A solução injetável deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

NITROPRUSSETO DE SÓDIO

Paloma Michelle de Sales

Na Renome 2006: item 13.4.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 50 mg.

Indicações ^{1, 5}

- Emergência hipertensiva.

Contra-indicações ^{1, 5}

- Hipersensibilidade ao nitroprusseto.
- Hipertensão compensatória.
- Atrofia óptica congênita.
- Ambliopia induzida por tabaco.

Precauções ¹

- Cautela em pacientes com elevação da pressão intracraniana, insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C), hipotireoidismo.
- Pacientes idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos.
- O único diluente cabível é solução de glicose a 5%.
- Monitoramento contínuo de pressão arterial.
- Monitorar sintomas de intoxicação por cianeto e tiocianato.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Lactação.

Esquemas de administração ^{5, 225}

- Só pode ser administrado por infusão intravenosa, diluindo 50 mg em 250-2.000 mL de glicose a 5%.

Adultos e idosos

Emergência hipertensiva

- Inicialmente 0,3 a 0,5 microgramas/kg/minutos, por meio de bomba de infusão intravenosa contínua.
- Incrementos de 0,5 microgramas/ kg/minuto até obtenção do efeito esperado ou surgimento de efeitos adversos.
- Dose usual: 3 microgramas/ kg/minuto. Dose máxima: 10 microgramas/ kg/minuto.

Crianças

Emergência hipertensiva

- Iniciar com 1 micrograma/ kg/ minuto, por meio de bomba de infusão intravenosa contínua.
- Incrementos de 1 micrograma/ kg/ minuto a intervalos de 20 a 60 minutos, até obtenção do efeito esperado.
- Dose usual: 3 micrograma/ kg/ minuto. Dose máxima: 5 micrograma/ kg/ minuto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 225}

- Início da ação: 30 a 60 segundos.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 minutos.
- Duração de efeito: 1 a 10 minutos.
- Meia-vida: fármaco inalterado: menor que 10 minutos; tiocianato: 2,7 a 7 dias.
- Metabolismo: plasmático (100%).
- Excreção renal: 100% (como tiocianato).

Efeitos adversos ^{1, 5, 6}

- Hipotensão, hipertensão rebote e redução da circulação sanguínea sistêmica.
- Acidose láctica, acidose metabólica e hipotireoidismo.
- Náusea, vômito e dor abdominal.
- Metemoglobinemia.
- Dor de cabeça, confusão mental, vertigem, sonolência, alucinação, delírio e aumento da pressão intracraniana, zumbidos.
- Fraqueza, espasmo muscular.
- Nefrotoxicidade.
- Intoxicação por cianeto (taquicardia, sudorese, hiperventilação e arritmias).

Interações medicamentosas ⁵

- Sildenafil e correlatos: potencialização dos efeitos hipotensivos.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6, 225}

- A solução preparada pode ser estocada em temperatura ambiente (15-30 °C) por até 24 horas, protegida de luz.
- Não misturar outros fármacos na mesma solução.
- A solução de infusão deve ser protegida da luz.
- Só usar soluções límpidas.

ATENÇÃO: toxicidade por cianeto: exceto quando usado por curto período de tempo ou em baixa velocidade de infusão (inferior a 2 microgramas/kg/minuto), nitroprusso libera altas taxas de cianeto. Não utilizar dose máxima por mais de 10 minutos; se pressão sanguínea não estiver controlada, suspender a infusão. Monitorar toxicidade por cianeto via balanço ácido-base e concentração oxigênio venoso. Toxicidade por tiocianato pode ocorrer em paciente com insuficiência renal ou em infusão prolongada.

13.5 Diuréticos

Diuréticos aumentam a excreção de água e eletrólitos, por isso sendo empregados em doenças edematosas ou com congestão circulatória de origens renal, hepática ou cardíaca. Alguns deles têm eficácia definida em hipertensão arterial. Espironolactona, antagonista de aldosterona, está indicada em situações em que há hiperaldosteronismo, como a ascite da cirrose, por exemplo, e em insuficiência cardíaca. Os osmóticos servem para tratamento de edema cerebral e pressão intra-ocular elevada. Diuréticos de alça fazem parte do tratamento conservador de insuficiência renal crônica. Diuréticos poupadores de potássio exercem efeito corretivo de hipopotassemia em uso crônico de diuréticos espoliadores desse íon.

Espironolactona, antagonista de aldosterona e diurético poupador de potássio, é agente natriurético pouco potente. Pode ser associado a outros diuréticos espoliadores de potássio para corrigir a perda desse íon, com a vantagem adicional de incrementar o efeito diurético pela correção do hiperaldosteronismo secundário induzido pelo uso crônico desses agentes. Em insuficiência cardíaca de classes III ou IV, determinada por disfunção sistólica, espironolactona em

baixa dose (25 mg/dia) diminuiu em 30% o risco de morte, quando adicionada a inibidor da ECA e diurético de alça²²⁶. A despeito da evidência de definido benefício, ela é pouco usada, tanto ambulatorialmente como em hospital, em comparação a inibidor da ECA e betabloqueador²²⁷. Em insuficiência cardíaca congestiva, hipomagnesemia induzida por aldosteronismo secundário pode levar a arritmias. Em comparação a placebo, espironolactona elevou a concentração de magnésio e diminuiu frequência cardíaca e risco de extra-sístoles ventriculares e fibrilação/flutter atriais²²⁸. Na hipertensão arterial, diuréticos poupadores de potássio podem ser associados a tiazídicos, objetivando efeito corretivo de hipopotassemia, o que tem importância sobretudo em pacientes com prévias alterações eletrocardiográficas. Em hipertensão refratária a tratamento, a administração de 25 mg/dia de espironolactona determinou queda significativa da pressão arterial¹⁹⁹. Em edema e ascite associados à cirrose hepática, espironolactona é considerada diurético de escolha, por corrigir hiperaldosteronismo secundário, causa importante de retenção de água e sódio nessa condição. Administração periódica de espironolactona pode evitar ou diminuir a necessidade de paracentese. Tanto diurético como paracentese de grande volume melhoram significativamente a função respiratória em pacientes com ascite tensa, mas o diurético parece ser superior na melhora da oxigenação²²⁹. A necessidade de diurético imediatamente após paracentese total com infusão de albumina em pacientes cirróticos sem azotemia foi avaliada em ensaio clínico,²³⁰ mostrando taxa de recorrência de ascite de 93% no grupo placebo e de 18% no grupo espironolactona ($P<0,0001$), sem diferença de incidência de disfunção circulatória. Ensaio clínico, duplo-cego, em paralelo e controlado por placebo,²³¹ avaliou a adição de espironolactona a inibidores da ECA e antagonistas do receptor de angiotensina II sobre proteinúria e função renal em nefropatia diabética. No grupo da espironolactona, albuminúria, pressão arterial e função renal diminuíram. Em insuficiência renal crônica, espironolactona, em comparação a inibidores da ECA e antagonistas do receptor de angiotensina II isolados, diminuiu a proteinúria ($P<0,0001$) e a função renal (após um mês de tratamento). Ao fim de um ano, a progressão de decréscimo de função renal foi menor que a dos controles ($P<0,01$). Hiperpotassemia foi significativamente maior no grupo da espironolactona ($P<0,001$)²³².

Furosemida é diurético de alça com importante efeito diurético, independente da filtração glomerular. Na insuficiência cardíaca congestiva, a administração de diuréticos de alça se justifica quando a congestão é grave ou há déficit de função renal, uma vez que seu efeito é intenso e propicia redistribuição de fluxo renal, inclusive melhorando a filtração glomerular. No entanto, pode agudamente provocar aumento da resistência vascular sistêmica, resultando em deletério aumento da pós-carga ventricular esquerda⁹⁹. Isso reforça a necessidade de iniciar a terapia vasodilatadora, à qual se acrescenta um diurético de alça em pacientes com edema agudo de pulmão e hipervolemia. O tratamento recomendado para pacientes em classes III e IV inclui inibidor da ECA e diurético de alça, com ou sem digoxina. Revisão Cochrane²³³ de oito ensaios mostrou que a infusão intravenosa determinou maior débito urinário e melhor perfil de efeitos adversos, em comparação à administração em *bolus*. Metanálise²³⁴ de nove ensaios clínicos randomizados mostrou que furosemida não se associou a nenhum benefício em prevenção e tratamento de insuficiência renal aguda, mas altas doses aumentaram o risco de ototoxicidade (surdez e zumbidos).

Hidroclorotiazida, protótipo dos diuréticos tiazídicos, é indicada, em baixas doses orais, em insuficiência cardíaca crônica estável, tendo a vantagem de efeito diurético moderado e possibilidade de uma administração diária. Revisão sistemática Cochrane²³⁵ mostrou que o uso de diurético reduz o risco de morte e a progressão da doença e melhora a capacidade ao exercício (ver item 13.1,

página 583). Na hipertensão arterial sistêmica, exerce ação anti-hipertensiva mediante diminuição da volemia, reduzindo eventos cardiovasculares. Em hipertensos idosos, tiazídico em baixa dose mostra-se superior a placebo e atenolol na prevenção de eventos coronarianos e cerebrovasculares. Calculou-se ser necessário tratar 40 a 50 pacientes idosos com baixa dose de tiazídico por cinco anos para prevenir um evento cardiovascular maior e ser preciso tratar 71 pacientes por cinco anos para prevenir uma morte²³⁶. No estudo TOMHS²³⁷, os diuréticos tiazídicos tiveram efeitos semelhantes a antagonistas do cálcio, betabloqueadores, inibidores da ECA e bloqueadores alfa sobre pressão arterial, lipídios séricos, efeitos adversos em geral, sendo superiores sobre regressão e incidência de hipertrofia ventricular e sobre melhoria na qualidade de vida. Em hipertensão não-complicada,²³⁸ hidroclorotiazida pode ser usada isoladamente ou em combinação com anti-hipertensivos de outras classes, com a finalidade de corrigir pseudotolerância (ver item 13.4, página 623). Hipercalciúria pode ser tratada com diuréticos tiazídicos que reduzem a concentração urinária de cálcio. Segundo revisão²³⁹, dois de cinco ensaios clínicos demonstraram a eficácia de hidroclorotiazida (50 mg, duas vezes ao dia). Indapamida foi igual à hidroclorotiazida na redução de hipercalciúria e recorrência de cálculos. Hidroclorotiazida e outros tiazídicos reduzem a poliúria de pacientes com diabetes insípido. São menos eficazes que vasopressina no tratamento de diabetes insípido pituitário, mas são úteis em pacientes que apresentem reações adversas ou alérgicas a vasopressina.

Manitol é diurético osmótico, com indicações bem específicas. Na hipertensão intracraniana após trauma cerebral, é considerado diurético de escolha, mas existem dúvidas sobre o regime ideal de administração e sobre a eficácia em comparação a outros agentes que diminuem a pressão intracraniana. Revisão Cochrane de quatro estudos²⁴⁰ comparou manitol a pentobarbital e solução salina hipertônica no tratamento de traumatismo cerebral. Em termos de mortalidade, manitol foi mais benéfico que pentobarbital, mas teve efeito desvantajoso em comparação a solução salina hipertônica.

ESPIRONOLACTONA

(ver página 588)

FUROSEMIDA

(ver página 590)

HIDROCLOROTIAZIDA

(ver página 592)

MANITOL

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 13.5

Apresentação

- Solução injetável 20%.

Indicações^{1, 2, 5}

- Teste de função renal.
- Hipertensão intracraniana.

- Redução emergencial da pressão intra-ocular ou em pré-cirurgia de glaucoma de ângulo estreito.

Contra-indicações ^{1, 2, 5, 6}

- Edema agudo de pulmão.
- Sangramento intracraniano ativo (exceto durante craniotomia).
- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Edema metabólico com fragilidade capilar anormal.
- Desidratação.
- Insuficiência renal grave.
- Hipersensibilidade ao manitol.

Precauções ^{1, 2, 4, 5,}

- Monitorar o balanço de fluidos e eletrólitos, além da função renal antes e durante a farmacoterapia.
- Cautela em idosos.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C (ver apêndice A).
- O extravasamento do fármaco pode gerar inflamação e tromboflebite.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4}

Adultos

Teste de função renal

- 12,5 g (200 mg/kg) infundidos em 3 a 5 minutos de forma a produzir fluxo de 30 a 50 mL de urina por hora em 2 a 3 horas.

Hipertensão intracraniana (edema cerebral)

- 1,5-2 g/kg/dose, por infusão intravenosa rápida.

Aumento da pressão intraocular

- 1, 5-2 g/kg, por infusão intravenosa, durante 30 a 60 minutos, até 500 mL.

Crianças

Teste de função renal

- 200 mg/kg infundidos em 3 a 5 minutos de forma a produzir fluxo de urina de 1 mL/kg, por hora em 1 a 3 horas.

Hipertensão intracraniana (edema cerebral)

- 1 g/kg, por infusão intravenosa rápida.

Aumento da pressão intraocular

- 0,5-1 g/kg, por infusão intravenosa, durante 30 a 60 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Início da ação: 15 minutos após o início da infusão.
- Pico de concentração: 0,25 a 2 horas.
- Duração de efeito: 3-6 horas.
- Excreção renal: 80% a 83%, em forma inalterada.
- Meia-vida de eliminação: 1,1 a 1,6 horas.
- A diálise remove aproximadamente 14% do manitol circulante.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5, 6}

- Hipervolemia, congestão circulatória, hipertensão.
- Febre ou calafrios.
- Reação alérgica.
- Tromboflebite e necrose ao extravasamento.
- Sede intensa.
- Visão borrada.
- Sintomas digestivos.

Interações medicamentosas ⁵

- Sotalol, droperidol: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT) do sotalol em decorrência da hipocalcemia e hipomagnesemia causada pelo diurético.
- Lítio: aumento da toxicidade.

Orientações aos pacientes⁵

- Alertar para o possível surgimento de náusea, vômitos, diarreia, fraqueza, cefaléia, síncope ou alterações visuais.

Aspectos farmacêuticos^{1, 4-6}

- A solução de manitol é quimicamente estável sob temperatura ambiente (25 °C). Em baixas temperaturas pode sofrer cristalização. Os cristais podem ser redissolvidos por aquecimento até 70 a 80 °C em banho-maria. A solução não deve ser utilizada se ainda existir algum cristal.
- A solução deve ser protegida contra congelamento.
- A solução de manitol a 20% tem osmolaridade de 1100 mOsm/L, aproximadamente.

13.6 Medicamentos usados no choque cardiovascular

Choque é síndrome clínica aguda decorrente de hipoperfusão tecidual sistêmica e pode resultar em disfunção orgânica múltipla, propiciando risco de vida imediato. Tratamento de choque objetiva prevenção de morte e seqüelas (desfechos primordiais). O tratamento definitivo do choque pressupõe correção de sua etiologia. O tratamento funcional deve ser instituído diante de alguma possibilidade de recuperação definitiva. Medidas terapêuticas funcionais para choque consistem em administração de soluções parenterais e fármacos. Esses atuam em vascularização (fármacos vasoativos), coração (fármacos inotrópicos) ou ambos. Estão indicados quando não há resposta adequada à reanimação hídrica. Estudos comprobatórios de sua eficácia sobre desfechos primordiais são escassos. A maioria das investigações enfoca o efeito de tratamentos sobre desfechos substitutos, tais como parâmetros hemodinâmicos. Estudos orientados para a aferição de desfechos clínicos relevantes não estão confirmando relação linear entre esses e desfechos hemodinâmicos²⁴¹. Monitorização hemodinâmica não aumenta sobrevida²⁴². Ensaio²⁴³ que comparou intervenções orientadas por parâmetros hemodinâmicos (débito cardíaco) e metabólicos (aumento de saturação do sangue venoso) mostrou diferenças, em relação ao controle, quanto a esses parâmetros, mas não sobre mortalidade (próxima de 50% em todos). Também não se detectou qualquer diferença em outros desfechos clínicos.

Não há firme evidência de benefício sobre mortalidade com uso de fármacos. Vários novos medicamentos estão em diferentes fases de investigação²⁴⁴.

Em relação a aminas simpaticomiméticas, faltam ensaios clínicos de nível I para decidir qual o vasopressor de eleição na hipotensão refratária à reposição hídrica. Revisão Cochrane²⁴⁵ de oito estudos com pobre qualidade metodológica foi insuficiente para concluir sobre a superioridade de um vasopressor sobre os demais no tratamento do choque.

Dobutamina é catecolamina sintética com efeitos mais proeminentes sobre receptores beta-1. Tem mais efeito inotrópico positivo que cronotrópico. Seu uso objetiva aumentar contratilidade cardíaca com mínimos efeitos sobre resistência vascular periférica, especialmente em pacientes com choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca grave. Estudos adequadamente desenhados para investigar efeito de otimização de parâmetros hemodinâmicos e metabólicos sobre a incidência de desfechos relevantes produziram resultados desapontadores. Em ensaio clínico,²⁴⁶ a mortalidade foi maior no grupo randomizado para a tentativa de otimizar os parâmetros hemodinâmicos com altas doses de dobutamina do que no grupo controle, motivando interrupção do estudo. Levosimendano foi comparado a dobutamina com relação à função diastólica avaliada por eletrocardiografia, demonstrando algumas alterações em parâmetros eletrocardiográficos, o que não foi visto com dobutamina²⁴⁷. Outro ensaio clínico²⁴⁸ avaliou morte cardiovascular em pacientes infartados e submetidos à angioplastia coronariana primária que desenvolveram choque cardiogênico. Os

14	MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SANGUE	645
14.1	Antianêmicos	645
	ácido fólico	646
	eritropoietina	646
	cloridrato de hidroxocobalamina	648
	sulfato ferroso	648
14.2	Anticoagulantes e antagonistas	649
	cloridrato de protamina	650
	fitomenadiona	652
	heparina sódica	654
	varfarina sódica	654
14.3	Antiagregante plaquetário	657
	ácido acetilsalicílico	657
14.4	Fatores de coagulação e relacionados	658
	fator II de coagulação	659
	fator VIIa de coagulação	659
	fator VIII de coagulação	660
	fator VIII de coagulação (von Willebrand)	662
	fator IX de coagulação	663
14.5	Frações do plasma para fins específicos	665
	albumina humana	665
14.6	Expansor volêmico	666
	poligelina	666
14.7	Trombolíticos	668
	estreptoquinase	668

Dopamina é amina precursora de norepinefrina. Seus efeitos são dose-dependentes. Em baixas doses aumenta perfusão renal e diurese por estímulo de receptores dopaminérgicos renais. Em doses maiores predomina efeito beta-adrenérgico, com aumento de frequência e volume sistólico e pouca alteração na resistência vascular sistêmica. Efeitos alfa progridem na medida em que a dose aumenta, elevando pressões arterial, venosa e de enchimento e fluxos mesentéricos renais. Dopamina aumenta débito urinário, presumivelmente por agir em receptores dopaminérgicos, e não reduz fluxo esplâncnico, mesmo em altas doses. Em crianças, seus benefícios não foram demonstrados. Em adultos, a infusão intravenosa pode associar-se a aumento de mortalidade. Nos dias atuais, tem sido menos usada em choque²⁴⁹.

Epinefrina é potente agonista alfa e beta-1 e moderado beta-2. Em doses baixas predominam efeitos beta, aumentando frequência cardíaca, volume sistólico e conseqüentemente débito cardíaco e diminuindo resistência vascular periférica. Com aumento de dose, há preponderância de efeitos alfa: vasoconstrição periférica e aumento do retorno venoso por venoconstrição. Infusões de epinefrina são mais freqüentemente usadas em pacientes pediátricos, pois seus efeitos adversos potenciais em pacientes com doença arterial coronariana limitam uso em adultos.

CLORIDRATO DE DOBUTAMINA

Priscila Gebrim Louly

Na Renome 2006: item 13.6

Apresentação

- Solução injetável 12,5 mg/mL.

Indicações²

- Choque cardiovascular.
- Choques de outras naturezas refratários à reposição hídrica.

Contra-indicações^{5,7}

- Hipersensibilidade a dobutamina ou sulfitos.
- Estenose subaórtica hipertrófica idiopática.

Precauções^{4,5,6}

- Cuidado em pacientes com arritmia, infarto do miocárdio, doença coronariana grave.
- Em idosos, iniciar com as menores doses.
- Recomenda-se reverter a hipovolemia antes de iniciar a dobutamina.
- Não adicionar bicarbonato de sódio ou qualquer outra solução alcalina à solução de dobutamina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Lactação.

Esquemas de administração^{2,4,5}

Adultos

- 2 a 10 microgramas/kg/minutos, em infusão intravenosa.
- Diluir 250 mg em 230 mL de solução glicosada a 5% (concentração de 1 mg/mL).
- Velocidade inicial da infusão: 0,5 a 1 microgramas/kg/minuto, ajustando conforme a resposta do paciente.

Adolescentes

- 12 a 18 anos: iniciar com 5 microgramas/kg/minutos, ajustar a 2 a 5 microgramas/kg/minutos de acordo com a resposta, até o máximo 40 microgramas/kg/minutos.

Crianças

- Neonatos: iniciar com 5 microgramas/kg/minutos, ajustar a 2 a 5 microgramas/kg/minutos de acordo com a resposta, até o máximo de 20 microgramas/kg/minutos.
- Crianças de 1 mês a 12 anos: iniciar com 5 microgramas/kg/minutos, ajustar a 2 a 5 microgramas/kg/minutos de acordo com a resposta, até o máximo 40 microgramas/kg/minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Início da ação: 1 a 10 minutos.
- Pico de efeito: 10 a 20 minutos.
- Duração da ação: 10 minutos após uma única dose e até 1 semana após dose múltipla.
- Meia-vida: 2 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{2, 5, 7}

- Taquiarritmias, ansiedade, tremores, dor anginosa (1 a 3%), hipertensão, pal-pitação (1 a 3%), extra-sístolia (5%).
- Reação no local da injeção, flebite.
- Hipocalemia.
- Náusea (1 a 3%), vômito.
- Dor de cabeça (1 a 3%), parestesia, câibras nas pernas.
- Dispneia (1 a 3%).
- Febre (1 a 3%).

Interações medicamentosas ⁵

- Aumento de efeito de dobutamina: anestésicos gerais, betabloqueadores não-seletivos, bretílio, cocaína, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos, antiadrenérgicos, entacapona.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Antes da diluição, armazenar à temperatura ambiente (15 a 30 °C).
- Após sua preparação, a solução para infusão intravenosa se mantém estável por 24 horas à temperatura ambiente e 48 horas sob refrigeração.
- A solução altamente concentrada (500 mg/50 mL) se mantém estável por 24 horas quando protegida da luz.
- Não congelar, pois pode cristalizar.
- A solução pode exibir coloração rosa, que fica mais forte com o passar do tempo, devido à oxidação. Porém não significa perda de atividade até 24 horas.
- Recomenda-se não misturar na mesma solução contendo outros medicamentos.
- Incompatibilidade com: heparina, cefazolina, penicilina, bicarbonato de sódio.
- Compatível com dopamina, epinefrina, isoprenalina, lidocaína.

ATENÇÃO: dobutamina apresenta um número elevado de incompatibilidades, por isso não se recomenda a mistura na mesma solução com outros medicamentos.

CLORIDRATO DE DOPAMINA

Samara Haddad Simões Machado

Na Rename 2006: item 13.6

Apresentação

- Solução injetável 5 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 5}

- Choque cardiovascular.
- Choques de outras naturezas refratários à reposição hídrica.

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Taquiarritmias.
- Fibrilação ventricular.
- Doença cardíaca isquêmica.
- Feocromocitoma.
- Hipersensibilidade a dopamina ou sulfitos.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 250}

- Deve-se corrigir hipovolemia, hipóxia e acidose metabólica antes de iniciar a terapia com dopamina.
- Administrar baixas doses em casos de choque decorrentes de infarto do miocárdio ou história de doença vascular periférica (aumento do risco de isquemia de extremidades).
- Cautela em pacientes com arritmias ou doença vascular oclusiva ou uso recente de inibidores da monoamina oxidase.
- Evitar extravasamento pelo risco de necrose tecidual.
- A suspensão da infusão requer redução gradual da dose (enquanto se expande o volume plasmático com fluidos intravenosos), pois a cessação abrupta pode causar hipotensão grave.
- O fármaco tem sido estudado em um número limitado de pacientes pediátricos, porém não foram relatados problemas específicos nesta população que limite seu uso.
- Categoria de risco gestacional (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 4, 5, 115}

Adultos

- 2 a 5 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa contínua, inicialmente.
- Diluir 250 mg em 230 mL de solução glicosada a 5% (concentração de 1 mg/mL). Aumentar gradualmente para 5 microgramas/kg/minuto, a intervalos de 10 a 30 minutos, até que a resposta ótima seja obtida.
- A dose pode chegar a 20 a 30 microgramas/kg/minuto. Dose máxima: 50 microgramas/kg/minuto.
- Observação: Efeitos hemodinâmicos são dose-dependentes.
- Menos de 2 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa contínua, aumenta perfusão renal e diurese.
- De 2 a 5 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa contínua, aumenta frequência e volume sistólico, com pouca alteração na resistência vascular periférica.
- De 5 a 10 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa contínua, aumenta pressões arterial, venosa e de enchimento e fluxos mesentéricos renais.
- Menos de 20 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa contínua, com vasoconstrição e redução da perfusão tecidual.

Crianças

- 1 a 20 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa. Dose máxima: 30 microgramas/kg/minuto.

Neonatos

- 1 a 5 microgramas/kg/minuto, por infusão intravenosa, inicialmente. Aumentar a dose até 20 microgramas/kg/minuto, até obter a resposta desejada.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Início de efeito: 5 minutos.
- Duração de efeito: menos de 10 minutos (após dose única).
- Meia-vida de eliminação: 2 minutos.
- Metabolismo: hepático, renal e sérico.
- Excreção: renal (80%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Angina, bradicardia reflexa, hipertensão ou hipotensão, palpitações, arritmias ventriculares (especialmente em altas doses).
- Cefaléia, náusea e vômito, dispnéia.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5}

- Aumento de efeito de dopamina: bloqueadores adrenérgicos alfa e beta, cocaína, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos, antiadrenérgicos, anestésicos gerais.
- Ergotamina: o uso associado tem apresentado risco de vasoconstrição periférica e gangrena em mãos e pés, sendo contra-indicado.
- Pode haver redução de efeito de dopamina por: clorpromazina, haloperidol, fenitoína.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6}

- A solução é sensível à luz e deve ser armazenada com proteção específica e sem contato com ar. Coloração da solução para amarelo a marrom é indicação de decomposição, e a mesma não deve ser utilizada.
- O armazenamento deve ser feito em temperaturas entre 15 e 30 °C.
- Incompatibilidade com: bicarbonato de sódio, furosemida, tiopental sódico, sais de ferro, insulina, ampicilina, anfotericina B, cefepima, indometacina, aciclovir, gentamicina, cefalotina sódica, oxacilina sódica, benzilpenicilina potássica e metronidazol.
- Compatibilidade com: epinefrina, isoprenalina, lidocaína, aminofilina, cloranfenicol, dobutamina, enalapril, flumazenil, heparina, hidrocortisona, meropeném, metilprednisolona, nitroglicerina, oxacilina, propafenona, ranitidina, verapamil.
- A diluição deve ser feita imediatamente antes da administração, sendo estável por até 24 horas após a diluição.

ATENÇÃO: dopamina apresenta número elevado de interações medicamentosas. Durante a terapia, monitorar pressão arterial, frequência cardíaca, balanço hídrico, cor e temperatura de extremidades, débito urinário (regimes de doses superiores a 20 microgramas/kg/min) e fazer eletrocardiograma.

CLORIDRATO DE EPINEFRINA OU HEMITARTARATO DE EPINEFRINA

(ver página 160)

13.7 Hipolipemiente

Dislipidemias (alterações nos lipídios séricos) constituem fator de risco para aterosclerose e, conseqüentemente, doença coronariana. Dentre as medidas de prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica encontra-se o uso de estatinas, agentes hipolipemiantes. Na seleção de um representante deve-se levar em conta seu benefício em desfechos primordiais (infarto de miocárdio, angina instável, morte súbita e necessidade de revascularização miocárdica), em pacientes com riscos alto e moderado. Aos de baixo risco, apenas medidas não-

medicamentosas devem ser inicialmente preconizadas. Estatinas também demonstraram benefício na prevenção primária de hipertensos sem dislipidemias, mas com fatores de risco cardiovascular, e na prevenção de eventos maiores vasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2, mesmo com níveis mais baixos de LDL-colesterol. Espera-se que controle mais agressivo dos níveis lipídicos associe-se à acentuação da prevenção de eventos clínicos cardiovasculares²⁵¹.

Sinvastatina é estatina inibidora da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol, reduzindo seus níveis em maior proporção que os demais hipocolesterolemiantes. Possivelmente tenha outros mecanismos além do hipocolesteremiante, tais como diminuição da inflamação vascular, melhora da função endotelial, redução da adesividade plaquetária e da formação de trombos²⁵².

Em prevenção primária de doença cardiovascular, metanálise evidenciou que estatinas reduzem o risco de eventos coronarianos maiores, mortalidade cardiovascular e mortalidade total em 34%, 32% e 13%, respectivamente, sem impacto na mortalidade não-cardiovascular²⁵³. O NNT médio é de 50 por ano, variando em função da magnitude do risco basal do indivíduo. Os demais fármacos hipolipemiantes são hoje considerados adjuvantes em casos resistentes à redução do colesterol somente com estatinas, mas não há ensaios clínicos de associações dirigidos à avaliação do efeito de associações em desfechos primordiais (ver item 13.3, página 604). Outra metanálise²⁵⁴ de seis estudos de prevenção primária avaliou a eficácia de estatinas em pacientes com diabetes de tipo 2, mostrando reduzido risco cardiovascular determinado pelo tratamento com estatinas e fibratos. Um evento cardiovascular foi prevenido ao tratar 34 a 35 pacientes. Estudo²⁵⁵ de prevenção primária de eventos cardiovasculares maiores, realizado em pacientes com doença arterial periférica, mostrou que 40 mg diários de sinvastatina reduziram em 22% aqueles eventos em comparação a placebo ($P < 0,0001$). O benefício absoluto correspondeu a 63 daqueles eventos em cada 2.000 pacientes tratados. Em todos os participantes, houve redução relativa de 16% em eventos vasculares periféricos, independentemente de níveis de basais de LDL-colesterol e de outros fatores. A redução em procedimentos de revascularização não-coronária foi de 20% em relação ao placebo ($P = 0,002$). Conseqüentemente, sinvastatina deve ser considerada rotineiramente em todos os pacientes com doença arterial periférica.

Em prevenção secundária, testou-se sinvastatina *versus* placebo em 4.444 pacientes com infarto do miocárdio ou angina prévios e níveis de colesterol total de 260 mg/dl, em média. Mortalidade em grupos tratado e placebo após seis anos foi de 8% e 12%, respectivamente ($P = 0,0003$). Também houve diminuição de 42% no risco de mortalidade cardiovascular. O benefício absoluto de sinvastatina, após seis anos de utilização, correspondeu a 4 vidas salvas, sete infartos prevenidos e 6 cirurgias de revascularização evitadas em cada 100 pacientes tratados¹⁵¹. Outro ensaio clínico²⁵⁶, com seguimento médio de 5 anos, incluiu 20.000 pacientes com risco aumentado para a ocorrência de eventos cardiovasculares (prévia doença vascular ou diabetes melito, colesterol total superior a 135 mg/dl). Houve redução de 18% na mortalidade por eventos coronarianos e de 12,9% na mortalidade por qualquer causa. Outros eventos primordiais foram reduzidos em aproximadamente 24%. O efeito foi independente dos níveis basais de colesterol. Pelo risco basal aumentado dos pacientes do estudo, o NNT foi de somente 10 a 14 pacientes tratados por cinco anos para prevenir a ocorrência de um evento vascular maior.

Metanálise de oito estudos que avaliaram o uso de estatinas para prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes de tipo 2 mostrou benefício mais acentuado do que em prevenção primária (NNT para benefício de 13 a 14)²⁵⁷. Nova metanálise²⁵⁸ de 12 estudos comparou a eficácia de tratamento

com hipolipemiantes em pacientes com e sem diabetes melito, em prevenção primária e secundária. Os níveis de lipídios foram reduzidos similarmente em diabéticos e não-diabéticos. Em prevenção primária, a redução de risco de eventos cardiovasculares maiores foi 21% ($P < 0,0001$) em diabéticos e 23% ($P = 0,0003$) em não-diabéticos. Em prevenção secundária, o benefício absoluto foi três vezes maior. Os pacientes diabéticos se beneficiaram mais, tanto em prevenção primária quanto em secundária.

Em ensaio clínico,²⁵⁹ pacientes com doença coronária ou diabetes foram alocados para receber 40 mg diários de sinvastatina ou placebo. Sinvastatina reduziu as taxas de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e necessidade de revascularização em um quarto dos pacientes de alto risco, independentemente das concentrações iniciais de colesterol. Em outro ensaio clínico,¹⁵⁴ 3280 adultos com doença cerebrovascular foram alocados para 40 mg diários de sinvastatina ou placebo. O tratamento reduziu em 25% um primeiro episódio de acidente vascular encefálico ($P < 0,0001$), refletindo definida redução em eventos isquêmicos presumíveis (28%; $P < 0,0001$). Não houve diferença em relação a eventos hemorrágicos. A terapia com sinvastatina traz benefício para pessoas com doença cerebrovascular prévia, mesmo que não tenham doença coronariana manifesta.

SINVASTATINA

(ver página 621)

14 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SANGUE

Lenita Wannmacher

14.1 Antianêmicos

Ácido fólico é essencial para hematopoese eficaz. Sua principal indicação consiste no tratamento da anemia megaloblástica secundária à deficiência de ácido fólico, que também pode ocasionar distúrbios psiquiátricos, embora nestas situações deva-se descartar a deficiência concomitante de cianocobalamina. Em estados de hematopoese aumentada (como em anemias hemolíticas) recomenda-se sua suplementação, bem como em várias síndromes de má-absorção (*sprue* tropical, enterite regional, doença celíaca) e em pacientes em nutrição parenteral total. Em ensaio clínico randomizado²⁶⁰, houve benefício da suplementação de metilfolato em pacientes psicóticos e deprimidos graves com baixos níveis dessa vitamina. Os resultados foram corroborados por metanálise que avaliou ácido fólico em depressão²⁶¹. Revisão Cochrane²⁶² avaliou seu uso, com e sem vitamina B₁₂, em pacientes idosos com problemas cognitivos e demência, sem conseguir evidenciar benefício. Outra revisão Cochrane²⁶³ evidenciou proteção de efeitos adversos induzidos por metotrexato, sem determinar se ácido fólico era diferente de ácido folínico. No período de periconcepção, suplementação com ácido fólico associa-se a significativa redução de defeitos do tubo neural (espinha bífida, meningocele e anencefalia)²⁶⁴. Essa suplementação deve iniciar-se um mês antes da concepção e estender-se até o final do terceiro mês de gravidez²⁶⁵.

Eritropoietina recombinante humana tem sua principal indicação no tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, corrigindo a anemia e melhorando a qualidade de vida. Revisão Cochrane²⁶⁶ de 15 estudos avaliou seu efeito em pacientes pré-dialíticos, mostrando melhora em valores de hemoglobina e hematócrito e diminuição na necessidade de transfusões sanguíneas. Não interferiu na progressão da doença renal, nem mostrou significativo aumento de efeitos adversos. Outra revisão²⁶⁷ definiu não haver significativa diferença entre administração subcutânea uma *versus* três vezes na semana. A escolha deve levar em conta custo, preferência do paciente e adesão. Eritropoietina também tem sido preconizada para prevenir ou tratar anemia em recém-nascidos de baixo peso ou prematuros. Revisões Cochrane^{268, 269} mostraram limitado valor clínico com administração precoce (antes de oito dias do nascimento) e tardia (entre oito e 28 dias do nascimento), quer pelo benefício quer pelo risco associado.

Hidroxocobalamina serve para correção da deficiência de vitamina B₁₂ que se manifesta como anemia megaloblástica, algumas vezes acompanhada de alterações neurológicas. A forma mais freqüente é a anemia perniciosa, decorrente da carência do fator intrínseco no estômago, o que, em conseqüência, determina a falta de absorção da vitamina. Reposição com vitamina B₁₂ ou ácido fólico diminui os níveis plasmáticos de homocisteína, o que pode reduzir o risco de cardiopatia isquêmica e acidentes vasculares cerebrais²⁷⁰. O uso de produtos à base de vitamina B₁₂ para síndromes demenciais e alívio de dores neuropáticas, articulares e outras não se fundamenta em evidências.

Sulfato ferroso pode ser usado profilática ou terapêuticamente em situações de deficiência. No primeiro caso, é dado quando há aumento da demanda, como em gravidez, lactação, fases de crescimento rápido, recém-nascidos com

baixo peso e lactentes alimentados com fórmulas. O uso terapêutico se restringe à correção das anemias ferroprivas, conseqüentes a sangramentos agudos ou crônicos ou em razão de má-absorção ou, menos freqüentemente, por déficit dietético. O sal ferroso apresenta melhor absorção oral em relação ao férrico. Ensaio clínico controlado por placebo demonstrou o benefício do ferro sobre os valores de hemoglobina de lactentes a termo²⁷¹. Revisão Cochrane²⁷² avaliou o uso oral de sulfato ferroso em anemia da gravidez, mostrando que corrigiu a anemia, mas com tendência a maiores efeitos gastrintestinais. Na anemia pós-parto, a suplementação oral de ferro mostrou insuficiente benefício. A investigação focou desfechos substitutos e não os que têm relevância clínica²⁷³. Outra revisão Cochrane²⁷⁴ avaliou a suplementação rotineira de ferro oral, com e sem ácido fólico, durante a gravidez, não havendo suficiente evidência que recomende tal estratégia.

ÁCIDO FÓLICO

(ver página 497)

ERITROPOIETINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 14.1

Apresentação

- Solução injetável 2.000 UI e 4.000 UI.

Sinonímia⁵

- Epoetina beta (eritropoietina recombinante humana).

Indicações⁵

- Anemia associada à deficiência de eritropoietina na insuficiência renal crônica.
- Prevenção de anemia em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso (eritropoietina sem preservantes).
- Anemia em pacientes que recebem quimioterapia antineoplásica ou induzida por zidovudina em pacientes HIV positivos.

Contra-indicações⁵

- Pacientes que não podem receber tromboprofilaxia.
- Hipersensibilidade à eritropoietina ou a algum componente do produto.
- Preparações com álcool benzílico em recém-nascidos.
- Hipertensão não controlada, angina instável, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recentes (1 mês).

Precauções^{2, 5}

- Pacientes com insuficiência renal crônica (ver apêndice D).
- Monitorizar cuidadosamente pressão arterial, contagens de reticulócitos e plaquetas, hemoglobina e eletrólitos.
- Detectar outras formas de anemia que precisam ser tratadas especificamente (com ferro, vitamina B₁₂, ácido fólico).
- Cautela em insuficiência hepática.
- O risco de trombose aumenta em indivíduos tratados para anemia induzida por quimioterapia antineoplásica ou causada por cirurgia ortopédica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração⁵

- Importante: administrar a primeira dose de eritropoietina sob supervisão médica porque foram observadas reações anafilactóides em casos isolados.

Adultos

Correção da anemia na insuficiência renal crônica

- 4.000 a 8.000 unidades, por via intramuscular (deltóide), uma vez por semana, por 4 semanas.
- 40 UI/kg, por via intravenosa, durante 2 minutos, três vezes por semana, por 4 semanas; após, aumentar para 80 UI/kg três vezes por semana. Aumentos adicionais, se necessários, devem ser de 20 UI/kg, três vezes na semana, sendo a dose máxima semanal de 720 UI/kg/semana. Na fase de manutenção, a dose é inicialmente reduzida à metade; posteriormente pode ser ajustada a intervalos de 1-2 semanas, de acordo com o paciente.
- 60 UI/kg, por via subcutânea, semanalmente (até 720 UI/kg/semana), por 4 semanas. Aumentos adicionais, se necessários, devem ser de 60 UI/kg, a intervalo de 4 semanas; na fase de manutenção, a dose é inicialmente reduzida à metade; posteriormente pode ser ajustada a intervalos de 1-2 semanas, de acordo com o paciente. É a via preferencial para pacientes que não fazem hemodiálise, de modo a evitar punção de veias periféricas.

Correção da anemia induzida por antineoplásico em pacientes com tumores sólidos

- 450 UI/kg, por via subcutânea, uma vez na semana, por 4 semanas. Na ausência de resposta satisfatória, a dose deve ser dobrada. Continuar por até 3 semanas após o término da terapêutica. Evitar aumento de hemoglobina além de 14 g/dL. Se os níveis de hemoglobina aumentarem além de 2 g/dL por mês, a dose de eritropoietina deve ser reduzida em 50%. Se os valores excederem 14 g/dL, a terapêutica deve ser interrompida até a obtenção de 12 g/dL ou menos, e então reiniciada com 50% da dose semanal inicialmente administrada.

Correção de anemia em presença de tumor maligno dos tecidos hematopoiético linfóide e relacionados

- 450 UI/kg, por via subcutânea, uma vez na semana, por 4 semanas; após, se o valor de hemoglobina tiver aumentado em pelo menos 1 g/dL, continuar a terapia. Caso contrário aumenta-se a dose para 900 UI/kg, divididos em 2 a 7 administrações por semana (dose máxima: 900 UI/kg/semana).

Correção de anemia por zidovudina em pacientes HIV positivos

- 100 UI/kg 3 vezes por semana por 8 semanas.

Crianças

Correção da anemia na insuficiência renal crônica

- 4.000 a 8.000 unidades, por via intramuscular (deltóide), uma vez por semana, por 4 semanas.
- 40 UI/kg, por via intravenosa, durante 2 minutos, três vezes por semana, por 4 semanas; após, aumentar para 80 UI/kg três vezes por semana. Aumentos adicionais, se necessários, devem ser de 20 UI/kg, três vezes na semana, sendo a dose máxima semanal de 720 UI/kg/semana. Na fase de manutenção, a dose é inicialmente reduzida à metade; posteriormente pode ser ajustada a intervalos de 1-2 semanas, de acordo com o paciente.
- 60 UI/kg, por via subcutânea, semanalmente (até 720 UI/kg/semana), por 4 semanas. Aumentos adicionais, se necessários, devem ser de 60 UI/kg, a intervalo de 4 semanas; na fase de manutenção, a dose é inicialmente reduzida à metade; posteriormente pode ser ajustada a intervalos de 1-2 semanas, de acordo com o paciente. É a via preferencial para pacientes que não fazem hemodiálise, de modo a evitar punção de veias periféricas.

Correção da anemia induzida por antineoplásico em pacientes com tumores sólidos

- 450 UI/kg, por via subcutânea, uma vez na semana, por 4 semanas. Na ausência de resposta satisfatória, a dose deve ser dobrada. Continuar por até 3 semanas após o término da terapêutica. Evitar aumento de hemoglobina além de 14 g/dL. Se os níveis de hemoglobina aumentarem além de 2 g/dL por mês, a dose de eritropoietina deve ser reduzida em 50%. Se os valores excederem 14 g/dL, a terapêutica deve ser interrompida até a obtenção de 12 g/dL ou menos, e então reiniciada com 50% da dose semanal inicialmente administrada.

Correção de anemia em presença de tumor maligno dos tecidos hematopoietico linfóide e relacionados

- 450 UI/kg, por via subcutânea, uma vez na semana, por 4 semanas; após, se o valor de hemoglobina tiver aumentado em pelo menos 1 g/dL, continuar a terapia. Caso contrário aumenta-se a dose para 900 UI/kg, divididos em 2 a 7 administrações por semana (dose máxima: 900 UI/kg/semana).

Correção de anemia por zidovudina em pacientes HIV positivos

- 50 a 400 UI/kg 2 a 3 vezes por semana.

Correção da anemia da prematuridade

- 250 UI/kg, por via subcutânea, 3 vezes por semana, por 6 semanas. Iniciar dentro de 3 dias do nascimento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Tempo para alcançar a máxima concentração plasmática por via subcutânea em pacientes urêmicos: 12-28 horas.
- Eliminação extracorpórea: após doses de 120 UI/kg em injeção intravenosa (*bolus*) a pacientes ambulatoriais em diálise peritoneal, foram recuperados 1,7 a 3% no fluido de diálise após 24 horas.

Efeitos adversos^{2, 5}

- Dor no local da injeção intramuscular.
- Aumento na pressão arterial dose-dependente ou agravamento de hipertensão.
- Crises hipertensivas com sintomas semelhantes a encefalopatia e convulsões tônico-clônicas generalizadas.
- Cefaléia, diaforese, *rash*.
- Aumento dose-dependente na contagem de plaquetas (trombocitose é rara), regredindo durante o tratamento, eventos tromboembólicos, trombose em condutos (*shunts*), especialmente se houver tendência à hipotensão ou complicações em *shunts* arteriovenosos.

Interações medicamentosas⁵

- Inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas de receptor da angiotensina II corrigem o efeito anti-hipertensivo e aumentam o risco de hipercalcemia.
- Há evidência de que a administração de ferro ou L-carnitina melhora a resposta à eritropoietina, reduzindo assim a dose necessária para produzir eritropoiese.
- Ferro em dose baixa, baseada nas concentrações de ferritina sérica, reduz a dose necessária de eritropoietina em aproximadamente 33%.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Armazenar a 2-8 °C. É aceitável a permanência do preparado em temperatura ambiente (não maior que 25 °C) por até 3 dias.

CLORIDRATO DE HIDROXOCOBALAMINA

(ver página 502)

SULFATO FERROSO

(ver página 509)

14.2 Anticoagulantes e antagonistas

Para exercer hemostasia e manter fluxo sanguíneo no sistema vascular, interagem mecanismos opostos de anticoagulação, coagulação, fibrinólise e fibrinogênese. A hiperatividade desses mecanismos manifesta-se por trombose arterial ou venosa. Obstrução vascular pode decorrer diretamente da formação de trombo ou de sua liberação, parcial ou total, com formação de êmbolos que ocluem vasos a jusante. Doenças ocasionadas por trombose e embolia são denominadas tromboembólicas. Dentre elas, encontram-se angina instável, infarto do miocárdio, doença cerebrovascular isquêmica, embolia pulmonar e vasculopatia periférica crônica aterosclerótica. Embolização sistêmica de trombos intracavitários cardíacos é a conseqüência de maior morbidade da fibrilação atrial. Trombos formados em próteses valvares cardíacas ou ortopédicas podem causar disfunção da prótese e expressar-se clinicamente por embolia sistêmica. Também há preocupação com acidentes tromboembólicos pós-cirúrgicos²⁷⁵.

Antitrombóticos – ácido acetilsalicílico em cardiopatia isquêmica e heparina ou anticoagulantes orais em indivíduos predispostos a tromboses venosa ou intracardiaca – exercem prevenção primária. Tratamento e prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos são feitos predominantemente com fármacos. Cirurgia e angioplastia são alternativas terapêuticas eficazes em certos tipos de arteriopatias coronariana, cerebral, renal e vascular periférica. Outras medidas não-medicamentosas – compressão pneumática de membros inferiores, aumento de atividade física e abandono do cigarro – têm papel importante em tratamento e prevenção secundária de doenças tromboembólicas²⁷⁵.

Heparina sódica, também denominada de heparina não-fracionada, pode ser usada em doses plenas ou em esquema de baixas doses (“minidoses”). Na primeira modalidade se destina ao tratamento de doenças tromboembólicas, e a segunda é empregada em profilaxia.

Na prevenção de trombose venosa e embolia pulmonar em pacientes submetidos a diversos tipos de procedimentos cirúrgicos, heparina em minidoses tem eficácia comprovada, embora determine aumento na incidência de sangramento grave. Em cirurgias ortopédicas, diversas metanálises demonstraram que heparinas de baixo peso molecular superaram heparina em minidoses, reduzindo em 25% a mais a incidência de trombose venosa²⁷⁵ profilaxia em pacientes submetidos a neurocirurgias foi menos avaliada pelo receio de sangramento intracraniano. Heparina em minidoses e heparinas de baixo peso molecular ainda não têm aceitação universal nesse contexto²⁷⁶. Nenhum benefício clínico relevante foi observado com uso de heparinas de baixo peso molecular, quando comparadas ao uso de heparina não fracionada, na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos a cirurgias ginecológicas de grande porte, colo-retais, abdominais em geral ou ressecção eletiva de tumores²⁷⁵. A profilaxia da trombose venosa profunda em pacientes clínicos gravemente doentes ou com imobilização prolongada pode ser feita com heparina fracionada ou não-fracionada.

No tratamento de trombose venosa profunda, ensaio clínico²⁷⁷ comprovou a similaridade, quanto a eficácia e segurança, entre heparina não-fracionada por via subcutânea, sem monitoramento e com dose fixa ajustada ao peso, e heparina de baixo peso molecular. Em tratamento de embolia pulmonar, heparina

não-fracionada tem eficácia comprovada, assim como as heparinas de baixo peso molecular²⁷⁸. O *American-Canadian Thrombosis Study Group*²⁷⁹ corrobora esse resultado, sugerindo que heparina fracionada seja pelo menos tão eficaz quanto heparina convencional no tratamento de embolia pulmonar aguda.

Protamina é antídoto de heparina para controlar sangramentos graves. Cada miligrama antagoniza 100 UI de heparina. Se essa já foi administrada há algum tempo, tendo sido parcialmente depurada, deve-se diminuir a dose de protamina, pois seu excesso também tem efeito anticoagulante. Em esquema intermitente, a quantidade de heparina é estimada pela dose dada e pelo tempo decorrido desde a administração. Quando em infusão contínua, calcula-se a heparina dada na última hora de infusão e administra-se a quantidade correspondente do antagonista.

Varfarina sódica é anticoagulante oral recomendado para dar seqüência a heparina no tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Deve ser dado junto com heparina porque há um período de latência para seu início de efeito. Sangramento é a principal causa para fazer reversão de efeito de varfarina, realizada preferencialmente com transfusão de plasma fresco congelado²⁸⁰. Recomenda-se que varfarina seja dada por seis meses, com INR de 2,0-3,0²⁸¹. Varfarina mostra definido benefício na prevenção primária e secundária de AVE embólico em pacientes com fibrilação atrial²⁸². Ácido acetilsalicílico mostra-se menos eficaz, constituindo alternativa para pacientes que não podem utilizar anticoagulantes orais. Metanálise avaliou o impacto clínico de se acrescentar terapia antiplaquetária (dipiridamol ou ácido acetilsalicílico em baixas doses) aos anticoagulantes orais em 2.199 pacientes com próteses valvares. A associação antitrombótica resultou em redução relativa de 57% de risco de eventos tromboembólicos e de 49% de risco de mortalidade²⁸³. A anticoagulação oral crônica é o tratamento de escolha para a prevenção secundária de acidentes vasculares cerebrais presumivelmente de origem cardioembólica. A comparação de eficácia entre varfarina (INR de 1,4 a 2,8) e ácido acetilsalicílico (325 mg/dia) sobre o desfecho combinado de acidentes vasculares isquêmicos recorrentes ou morte de qualquer causa não mostrou diferença entre os grupos²⁸⁴.

Fitomenadiona ou vitamina K1, na dose subcutânea de 10 mg, antagoniza o sangramento menor determinado por anticoagulantes orais, revertendo seu efeito em 6-12 horas. O inconveniente é que os pacientes ficam relativamente refratários a varfarina por aproximadamente 2 semanas, o que torna problemática a reinstalação da anticoagulação. O tratamento imediato de sangramento maior pode ser obtido com crioprecipitado ou plasma fresco congelado em quantidades suficientes para normalizar o INR e conseguir a hemostasia²⁸¹.

CLORIDRATO DE PROTAMINA

Caroline Batista Franco Ribeiro

Na Rename 2006: item 14.2

Apresentação

- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicação^{1, 2, 4-6}

- Antídoto para a superdosagem de heparina, quando existe hemorragia não controlada pela suspensão da heparina e para neutralização de heparina administrada durante circulação extracorpórea em cirurgias cardíaca e arterial ou procedimentos de diálise.

Contra-indicação^{4, 5}

- Hipersensibilidade à protamina.

Precauções ^{1, 2, 5, 6}

- Protamina possui efeito anticoagulante quando usada em excesso.
- O risco de reação alérgica ao fármaco está aumentado em pacientes com tratamento prévio de protamina, alergia a peixe e homens inférteis ou vasectomizados.
- A administração muito rápida pode causar reações hipotensoras e anafilatóides graves.
- Efeito rebote da heparina (retorno da sua atividade anticoagulante) e sangramentos têm sido relatados em pacientes que realizaram cirurgia cardíaca e receberam doses adequadas de protamina (mecanismo desconhecido).
- Protamina reverte parcialmente os efeitos hemorrágicos das heparinas de baixo peso molecular.
- Monitorar tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) ou outros parâmetros de coagulação sanguínea, além de titulação sanguínea de protamina auxiliam no cálculo de dosagem de protamina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Lactação.
- Segurança e eficácia do fármaco não foram estabelecidas em crianças.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4-6, 13}

Após injeção intravenosa de heparina

- 1 mg, infundido por via intravenosa durante 10 minutos, neutraliza 80 a 100 UI de heparina, até 15 minutos após administração da mesma.
- Transcorridos 15-30 minutos da administração de heparina, deve-se reduzir a dose de protamina à metade uma vez que a heparina já foi parcialmente depurada.
- Transcorridas 2 horas ou mais, a dose de protamina deve ser reduzida a 0,25-0,375 mg para cada 100 UI de heparina originalmente administrada.
- Não exceder 50 mg em período de 10 minutos (velocidade de administração de 5 mg/minuto).

Após injeção subcutânea de heparina

- Considera-se que 1 mg neutraliza 100 UI de heparina; administrar 25-50 mg, por injeção intravenosa lenta (não excedendo 5 mg/min), seguidos de administração do restante da dose calculada, durante 8-16 horas, por infusão intravenosa.
- Não exceder 50 mg em um período de 10 minutos (velocidade de administração de 5 mg/minuto).

Após infusão contínua de heparina

- 25-50 mg, por via intravenosa, imediatamente após a interrupção da infusão contínua de heparina.
- Não exceder 50 mg em um período de 10 minutos (velocidade de administração de 5 mg/minuto).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Início de ação: 5 minutos (para neutralização de heparina).
- Duração de ação: 2 horas.
- Meia-vida: 7,4 min (após dose intravenosa única de 0,5 mg/kg durante infusão de 10 minutos em voluntários sadios).

Efeitos adversos ^{1, 4, 5}

- Náusea, vômito, cansaço, rubor, hipotensão, bradicardia, dispnéia, reações alérgicas (incluindo angioedema e anafilaxia).
- Hipertensão pulmonar e edema pulmonar não cardiogênico.
- Sangramento por efeito rebote de heparina ou superdosagem de protamina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Reforçar a importância de não utilizar em caso de reação alérgica prévia à protamina.

- Informar sobre o uso de cefalosporinas ou penicilinas injetáveis.
- Informar sobre redução da frequência cardíaca e pressão arterial, dispnéia, reações alérgicas, sangramento e problemas pulmonares.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Deve-se manter sob refrigeração, de 2 a 8 °C. É estável por até 2 semanas à temperatura ambiente. Não congelar.
- A solução injetável de protamina deve ser usada preferencialmente sem diluição adicional; no entanto, se uma diluição adicional for desejada, os diluentes podem ser dextrose 5% ou cloreto de sódio a 0,9%. Soluções diluídas não devem ser estocadas por não conterem conservantes.
- Incompatibilidades: ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cefamandol, cefazolina, cefmenoxima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotetana, ceftazidima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalotina, cefapirina, cefradina, diatrizoato de meglumina, diatrizoato de sódio, dicloxacilina, ioxaglato de meglumina, ioxaglato de sódio, metilicina, mezlocilina, latamoxefe, nafcilina, oxacilina, penicilina G e piperacilina. É recomendável que a solução injetável de protamina não seja misturada com outros medicamentos sem o conhecimento prévio de sua compatibilidade.

FITOMENADIONA

Caroline Batista Franco Ribeiro

Na Rename 2006: item 14.2

Sinonímia

- Vitamina K₃.

Apresentações

- Emulsão injetável a 10 mg/mL (uso intravenoso).
- Solução injetável a 10 mg/mL (uso intramuscular).

Indicações ¹⁻⁵

- Antagonismo ao efeito hemorrágico de anticoagulantes orais (antagonistas de vitamina K).
- Profilaxia e tratamento de doença hemorrágica do recém-nascido induzida por deficiência de vitamina K₃.

Contra-indicação ^{5, 13}

- Hipersensibilidade a fitomenadiona ou qualquer outro componente da formulação.

Precauções ^{4, 5}

- Administração empírica de vitamina K₃ a recém-nascidos para tratamento de hemorragia não deve substituir avaliação clínica e laboratorial pertinentes. Resposta imediata à terapêutica com vitamina K₃ consiste em encurtamento do tempo de protrombina em 2 a 4 horas. Em geral, é diagnóstico de doença hemorrágica no recém-nascido. Falha na resposta à vitamina K₃ sugere condição diferente ou distúrbio de coagulação não relacionado à vitamina K₃.
- Injeções intravenosas devem ser dadas lentamente e somente em situações emergenciais.
- Determinações periódicas do tempo de protrombina (TP) são recomendadas para avaliar a necessidade de terapia adicional com fitomenadiona.
- Devido à demorada latência de efeito, a administração de sangue total fresco ou plasma pode ser necessária quando o sangramento é intenso.

Medicamentos que atuam sobre o Sangue

- Não exceder dose recomendada em crianças, pelo risco de hemólise, hiperbilirrubinemia e icterícia com altas doses de fitomenadiona em neonatos, principalmente prematuros.
- Vitamina K₃ pode não ser eficaz no tratamento de hipoprotrombinemia hereditária ou induzida por disfunção hepática grave.
- Reduzir dose em idosos.
- Está presente no leite materno, mas é compatível com a lactação.
- Vitamina K₃ deve ser dada a recém-nascidos saudáveis, com mais de 36 semanas de gravidez. Doses altas (10-20 mg) raramente causam anemia hemolítica grave.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 2, 4, 6, 13}

Adultos

Antagonista de hemorragia induzida por anticoagulantes orais

- Hemorragia grave: 10 mg, por via intravenosa (injeção lenta); pode ser repetida a cada 12 horas. A dose depende do grau de elevação do INR.
- A infusão intravenosa não deve exceder a velocidade de 1 mg/minuto.

Deficiência de vitamina K₃ induzida por medicamentos, mal-absorção ou diminuição de síntese

- 10 mg, por vias intramuscular ou intravenosa, em dose única.

Crianças

Deficiência de vitamina K₃ induzida por medicamentos, mal-absorção ou diminuição de síntese

- Recém-nascidos e crianças: 1-2 mg, por vias intramuscular ou intravenosa, em dose única.

Profilaxia de doença hemorrágica do recém-nascido

- 0,5-1 mg, por via intramuscular, em dose única, até 1 hora após o nascimento. A dose deve ser reduzida em neonatos de muito baixo peso.

Tratamento de doença hemorrágica do recém-nascido

- 1-2 mg/dia, por injeção intramuscular; se forem necessárias doses adicionais, intervalar a cada 8 horas.

Observações

- A emulsão, na concentração de 10 mg/mL, deve ser usada intravenosamente em adultos e crianças. No Brasil, há uma preparação comercial.
- A solução, na concentração de 10 mg/mL, admite administração por vias intramuscular e subcutânea. No Brasil, há duas preparações comerciais.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4-6, 13}

- A absorção de emulsão de fitomenadiona é mais irregular e imprevisível após administração intramuscular do que intravenosa; essa formulação é preferível para via intravenosa.
- Latência (via intravenosa): 24-48 horas (ação como antagonista de anticoagulantes orais); ação detectável dentro de 1-2 horas, hemorragia controlada dentro de 3-6 horas; concentrações normais de protrombina atingidas em 12-14 horas.
- A solução de fitomenadiona é facilmente absorvida pela via intramuscular.

Efeitos adversos^{1, 4-6}

- Anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade durante ou imediatamente após administração intramuscular e intravenosa, mesmo com diluição e velocidade de administração apropriadas. Manifestam-se por rubor, dispnéia, broncoespasmo, sudorese, hipotensão e colapso respiratório ou circulatório.
- Hemólise em recém-nascidos e em pacientes com deficiência de G6PD.

Interações medicamentosas^{3, 4}

- Anticoagulantes cumarínicos aumentam a excreção de metabólitos da fitomenadiona.

- Uso concomitante de fitomenadiona e varfarina pode causar mudanças ou flutuações do INR.
- O uso de produtos à base da planta conhecida como ipê-roxo ou pau d'arco (*Tabebuia spp*) pode reduzir a efetividade da fitomenadiona.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Alertar sobre a importância do surgimento de alergias, uso de outros medicamentos e remédios (principalmente varfarina e ipê roxo), doença hepática.
- Reforçar para não ingerir quantidades acima das usuais de alimentos ricos em vitamina K, como verduras e vegetais de folha.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 13}

- Manter ao abrigo de luz e à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Não congelar.
- Fitomenadiona injetável pode ser diluída com cloreto de sódio 0,9%, dextrose 5% ou dextrose 5% em cloreto de sódio 0,9%. Todos os diluentes devem ser livres de conservantes.
- As soluções devem ser preparadas imediatamente antes do uso, e qualquer porção não usada deve ser descartada.
- Incompatibilidades: fenitoína, amobarbital sódico, pentobarbital sódico, secobarbital, cianocobalamina, dobutamina, anfotericina B coloidal (variável), ampicilina (variável), ampicilina/sulbactam (variável), sulfato de magnésio, metilprednisolona (variável), ranitidina e solução de dextrano a 12%.
- Nenhuma preparação contém álcool benzílico ou óleo de rícino.

ATENÇÃO: fitomenadiona pode ser empregada profilaticamente em gestantes que usam anticonvulsivantes para prevenir hemorragia neonatal ao parto. Eficácia e esquema posológico não estão estabelecidos. Fitomenadiona não é antídoto para heparina.

HEPARINA SÓDICA

(ver página 617)

VARFARINA SÓDICA

Caroline Batista Franco Ribeiro

Na Rename 2006: item 14.2

Apresentação

- Comprimido 1 mg e 5 mg.

Indicações ^{1, 2, 4-6}

- Tratamento subsequente à administração de heparinas em embolia pulmonar, trombose venosa profunda e outras doenças tromboembólicas.
- Prevenção secundária de acidentes vasculares cerebrais presumivelmente de origem cardioembólica, particularmente em pacientes com fibrilação atrial de alto risco embólico (recomendação de grau A).
- Prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com valvas mecânicas cardíacas (em associação com ácido acetilsalicílico em baixas doses).

Contra-indicações ^{1, 2, 4-6}

- Hipersensibilidade à varfarina.
- Gravidez, abortamento, eclâmpsia e pré-eclâmpsia (risco aumentado para hemorragia).
- Úlcera péptica.

Medicamentos que atuam sobre o Sangue

- Hipertensão severa ou maligna (risco aumentado para hemorragia cerebral).
- Endocardite bacteriana, pericardite e derrame pericárdico.
- Sangramento ativo em tratos respiratório, geniturinário e gastrointestinal.
- Aneurisma cerebral, hemorragia cerebrovascular e dissecação da aorta (risco aumentado para hemorragia incontrolável).
- Trombocitopenia, hemofilia, doenças com tendências hemorrágicas, como leucemia, policitemia *vera* ou púrpura (risco aumentado para hemorragia).
- Cirurgias recentes em sistema nervoso central, globo ocular, trauma com grande superfície aberta (risco aumentado para hemorragia incontrolável).
- Anestesia local para bloqueio regional maior ou espinhal.

Precauções ^{1, 2, 4, 5, 13}

- Dieta, medicamentos (inclusive plantas medicinais), ambiente e estado físico influenciam a resposta à varfarina.
- Há aumento de risco hemorrágico em pacientes com vasculite, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes melito grave, cateter de demora, anemia, doença cerebrovascular, doença coronária grave, hipertensão grave, câncer.
- Doenças infecciosas ou distúrbios da flora intestinal, como sprue, podem aumentar a resposta do paciente à varfarina.
- Terapia com varfarina aumenta o risco de hemorragia localizada durante e após procedimentos cirúrgicos odontológicos; o dentista precisa ser avisado.
- A deficiência de proteína C, conhecida ou suspeita, pode aumentar o risco de necrose tissular induzida pelo anticoagulante.
- Há reduzida resposta à varfarina com ingestão ou absorção gastrointestinal de alimentos ricos em vitamina K.
- A estreita faixa terapêutica aumenta o risco de hemorragia em pacientes debilitados ou idosos.
- Durante a terapia é necessário monitorizar tempo de protrombina (TP) e/ou *International Normalized Ratio* (INR) para ajuste de doses no início da terapia, em intervalos de 24 horas; determinações adicionais do TP/INR são recomendadas em caso de troca de marca ou formulação do medicamento, e sempre quando outros medicamentos são iniciados; a monitorização não é feita durante terapia de manutenção com doses baixas e fixas. Inicialmente, a monitorização é diária ou em dias alternados, passando a intervalos mais longos e, por fim, a cada 12 semanas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).
- Segurança e eficácia não estão determinadas em crianças.
- Lactação (ver apêndice B).
- Pacientes geriátricos podem ser mais susceptíveis aos efeitos anticoagulantes, aumentando o risco de hemorragia devido à possível presença de doença vascular avançada, redução da função hepática e/ou renal. Doses de manutenção menores do que as usualmente recomendadas para adultos podem ser requeridas para idosos.
- O efeito anticoagulante na trombose séptica – associada ao uso de cateteres intravenosos em jugulares, subclávias ou veia cava – não foi avaliado em estudos comparativos.
- A duração da terapia anticoagulante oral é variada, recomendando-se tempo mínimo de três meses na prevenção secundária após um primeiro episódio tromboembólico e duração indefinida em pacientes com mais de um episódio ou com fatores de risco não-transitórios para trombose.
- A retirada de varfarina deve ser gradual (durante 3-4 semanas) devido ao risco de efeito rebote de hipercoagulabilidade (pode não ser detectado pelos testes de coagulação).

- Usar com cautela em disfunção renal (ver apêndice D) e em doença hepática (ver apêndice C).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

- Sempre que possível, o tempo de protrombina deve ser determinado antes da administração da dose inicial, mas esta não deve ser atrasada enquanto se espera o resultado. O valor desejável de prolongamento equivale a 1,5-2,0 vezes o tempo normal.
- O ajuste de doses é feito pelos valores do INR que, preferivelmente, deve ficar entre 2 e 3.

Adultos

Profilaxia e tratamento de distúrbios tromboembólicos

- Dose inicial: 10 mg/dia, por via oral, durante 2 dias.
- Dose de manutenção: individualizada (geralmente entre 3 e 9 mg, ingeridos na mesma hora do dia), na dependência do tempo de protrombina, por no mínimo três meses.
- Terapia de baixa dose (fixa): 1 mg, por via oral, por dia.

Crianças e lactentes

Profilaxia e tratamento de distúrbios tromboembólicos

- Faixa de dose: 0,05 a 0,34 mg/kg/dia.
- lactentes menores 12 meses podem necessitar de doses próximas ao limite máximo desta faixa.
- pode ser difícil manter anticoagulação adequada em crianças, com menos de 5 anos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 2, 4-6}

- A velocidade de absorção é diminuída pela alimentação.
- Latência de 48-72 horas para obtenção de efeito anticoagulante; a terapia com varfarina inicia-se na vigência de heparinização.
- Pico de concentração plasmática: 4 horas.
- Duração de ação: 2-5 dias (dose única); 4-5 dias (dose múltipla); a duração após a suspensão é dependente de nova síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X dependente de vitamina K.
- Meia-vida: 20-60 horas; é significativamente reduzida por hemodiálise.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6}

- Hemorragias maiores e menores (controladas com suspensão do anticoagulante ou antagonismo com fitomenadiona ou emprego de plasma fresco congelado).
- Necrose de pele e outros tecidos.
- Hepatite.
- Reação imune de hipersensibilidade.
- *Rash* e alopecia.
- Diarréia, náusea e vômito, icterícia e disfunção hepática.

Interações medicamentosas ⁵

- Interações graves e com excelente documentação.
- Uso concomitante com antiplaquetários (ácido acetilsalicílico, ticlopidina e clopidogrel) e trombolíticos resulta em maior risco de sangramento.
- Diminuição do efeito anticoagulante com fenobarbital e outros indutores enzimáticos hepáticos.
- Ingestão de alimentos contendo vitamina K altera a eficácia da varfarina.
- O uso concomitante com fitoterápicos contendo *Ginkgo biloba* (ginkgo) acarreta maior risco de sangramento.
- O uso concomitante de suco de amora e varfarina pode resultar em maior risco de sangramento.
- O uso concomitante de fitomenadiona e varfarina pode resultar em mudanças ou flutuações do INR.

Orientações aos pacientes^{2, 4, 6}

- Reforçar a necessidade de o paciente ser portador de um cartão de informação sobre o uso da varfarina.
- Estimular a adesão ao tratamento e à monitorização, além do reconhecimento de efeitos adversos.
- Orientar para ingerir com moderação fontes dietéticas ricas em vitamina K (brócolis, repolho, couve, espinafre ou certos óleos vegetais), além de complexos vitamínicos e suplementos nutricionais com vitamina K.
- Se houver hemorragia, recomendar a suspensão do tratamento ou omissão de dose, após a monitorização do INR.
- Recomendar retirada da terapia anticoagulante (e substituir por heparina se necessário) ao primeiro sinal de agranulocitose, hipersensibilidade, hemorragia intracranial, síndrome dos dedos arroxeados e ateroembolismo sistêmico ou microembolismo de colesterol.
- Reforçar orientação para evitar prática de esportes ou outras atividades que possam causar lesões durante o uso de varfarina.
- Informar cuidados com escovação dental e ato de barbear e ainda sobre lesões na cabeça ou corpo, queda, devido ao risco de sangramento interno.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5, 13}

- Manter à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e ao abrigo de luz, em recipientes bem fechados e resistentes à luz.

14.3 Antiagregante plaquetário

Ácido acetilsalicílico, por suas ações antiinflamatória e antiagregante plaquetária, é recomendado em prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica (ver item 13.3, página 604). Em síndromes coronarianas agudas (angina instável e infarto sem elevação de ST) reduz em 50% o risco de morte ou infarto¹⁶³. Após angioplastia coronariana percutânea, para prevenção secundária de nova trombose com necessidade de reintervenção, recomenda-se ácido acetilsalicílico mais clopidogrel por um ano pelo menos. O uso da associação comparado ao de ácido acetilsalicílico isolado associou-se significativamente a menor risco de eventos cardiovasculares (13 eventos prevenidos em cada 2.000 pacientes tratados) e a maior risco de sangramento (6 sangramentos a cada 2.000 pacientes tratados). Com pacientes de alto risco de doença cardiovascular, os benefícios e danos são menos marcados²⁸⁵.

Em pacientes com doença arterial periférica, ácido acetilsalicílico reduziu em 24% o risco de eventos cardiovasculares em comparação a placebo²⁸⁶.

Em prevenção de doença tromboembólica, análise conjunta de muitos ensaios mostra efeito protetor. Ensaio clínico envolvendo mais de 17.000 pacientes submetidos à cirurgia de quadril evidenciou benefício clínico significativo com uso de ácido acetilsalicílico (160 mg/dia) por 35 dias, tanto na redução de trombose venosa sintomática quanto de embolia pulmonar, mesmo no subgrupo de pacientes que usou heparina subcutânea²⁸⁷.

Ácido acetilsalicílico não se mostrou eficaz na prevenção primária de AVE isoladamente, mas deve ser empregado em doses baixas para prevenção de eventos cardiovasculares em indivíduos com risco global de eventos coronarianos superior a 3% em cinco anos²⁸⁸.

A prevenção secundária de acidente vascular isquêmico transitório com antiplaquetários reduziu em 22% a incidência de novos acidentes encefálicos ou morte. Ácido acetilsalicílico, em baixa dose e iniciado precocemente, resultou em redução de aproximadamente 9-10 mortes ou AVEs não-fatais para cada 2.000 pacientes tratados, efeito observado já em 2-4 semanas após o evento agudo^{289, 290}.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

(ver página 100)

14.4 Fatores de coagulação e relacionados

Todos os concentrados comercializados parecem ser efetivos no tratamento ou prevenção de episódios hemorrágicos, e a ênfase atual se dá nos métodos para reduzir as complicações relacionadas à sua administração. Apesar de novos métodos de inativação viral serem atualmente empregados, a transmissão viral ainda é uma possibilidade.

Os fatores são preparados a partir de plasma humano, com técnica recombinante. Em profilaxia, atribui-se aos concentrados de fatores da coagulação (fatores VIII ou IX a menos de 1%) a preservação de função articular, por converter hemofilia grave em forma mais branda da doença. Revisão Cochrane²⁹¹ de quatro estudos avaliou a eficácia da profilaxia sobre hemorragias e complicações hemorrágicas em pacientes com hemofilias A e B, concluindo que não há suficiente evidência do valor dos concentrados de fatores da coagulação em comparação a placebo.

Fator II de coagulação ou protrombina é co-fator da via comum da coagulação sanguínea, determinando a conversão de fibrinogênio em fibrina.

Fator VIIa de coagulação (ativado recombinante) deve ser considerado em caso de sangramento maciço, tanto em hemofilia²⁹², como em sangramento intracraniano não-traumático, politraumas graves e outras hemorragias que comprometem a vida dos pacientes²⁹³. Concentrado de fator VII ativado está indicado em pacientes com grave deficiência, tão logo sinais de hepatite ou trombose são detectados. Em hemofilia grave, seu efeito hemostático é considerado independente dos fatores VIII e IX²⁹². Revisão sistemática Cochrane²⁹⁴ de 13 ensaios clínicos controlados por placebo avaliou profilaxia e tratamento de sangramento maciço em pacientes sem hemofilia, não encontrando suficiente evidência que corrobore tais indicações. Outra revisão Cochrane²⁹⁵ não logrou comparar concentrado de fator VII ativado e concentrados do plasma sobre tratamento de sangramento agudo em pacientes com hemofilia A e inibidores porque não foram encontrados ensaios clínicos que permitissem a análise. Em 242 pacientes com sangramento gastrointestinal alto induzido por hepatopatias, fator VII ativado não reduziu risco de morte em 5 e 42 dias²⁹⁶.

Concentrados de **fator VIII** de alta pureza melhoraram significativamente profilaxia e tratamento de hemorragia em pacientes com hemofilia A. Há grande variabilidade individual nas respostas, mas o nível de fator VIII se correlaciona com a geração de trombina em cada paciente²⁹⁷.

Fator VIII de coagulação (von Willebrand) é indicado em pacientes com hemofilia A e doença de von Willebrand²⁹⁸. Concentrado de alta pureza mostrou-se eficaz em 53% de pacientes com alto risco de falha de tratamento devido à presença de inibidores²⁹⁹.

Fator IX de coagulação de alta pureza, o qual não possui outros fatores de coagulação, possibilita o tratamento da deficiência inata do fator, também chamada de hemofilia C, reduzindo o risco de sangramento, manifesto após trauma ou cirurgia³⁰⁰. Concentrados de fator IX podem causar trombose em aproximadamente 10% dos pacientes. Em contraste com hemofilia A, a deficiência de fator IX não protege contra infarto do miocárdio. Em pacientes com deficiência grave a serem submetidos a cirurgias, plasma fresco congelado é o tratamento de escolha. Fator IX recombinante previne sangramento durante e após cirurgia nos pacientes com inibidores de fator IX³⁰¹.

FATOR II DE COAGULAÇÃO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 14.4

Sinonímia

- Protrombina.

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 UI e 600 UI (concentrado de alta pureza; AE superior a 0,6 UI/mg) complexo protrombínico parcialmente ativado.

Indicação ^{1, 302, 303}

- Hemofilia B (sangramento devido à deficiência de fator II).

Contra-indicação ¹

- Coagulação intravascular disseminada.

Precaução ^{1, 2}

- Risco de trombose ou coagulação intravascular disseminada. Provavelmente menor com as preparações altamente purificadas.

Esquemas de administração 1

Adultos e crianças

- Hemofilia B – infusão lenta, de acordo com as necessidades do paciente.

Efeitos adversos ^{1, 2}

- Muito raramente náusea, eventos trombóticos (infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral), distúrbios de coagulação, tremores e febre.

FATOR VIIa DE COAGULAÇÃO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 14.4

Sinonímia⁵

- Fator VII recombinante ativado.

Apresentação

- Pó para solução injetável 60.000 UI, 120.000 UI e 240.000 UI (concentrado de fator VII recombinante ativado).

Indicações ^{2, 6, 13}

- Profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A ou B.
- Tratamento de episódios de sangramento maciço de múltiplas causas em pacientes com hemofilia adquirida.
- Terapia de substituição em pacientes com deficiência genética de fator VII.

Contra-indicações ^{5, 13}

- Hipersensibilidade ao fator VII ou a qualquer ingrediente da formulação.
- Hipersensibilidade a proteínas bovinas.

Precauções ^{2, 5, 13}

- Raro desenvolvimento de anticorpos em pacientes com deficiência de fator VII que receberam fator VIIa (recombinante).
- Risco aumentado de eventos tromboembólicos em portadores de coagulação intravascular disseminada, doença aterosclerótica avançada, lesão por impacto e septicemia, idosos ou pacientes em uso concomitante de concentrados de complexo de protrombina ativados.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Monitorizar tempo de protrombina (TP) e atividade coagulante de fator VII, antes e após a administração de fator VIIa recombinante.

Esquemas de administração ^{5, 6, 13}**Adultos e crianças***Profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia A ou B*

- 70-90 microgramas/kg, por via intravenosa lenta (2-5 minutos), a cada 2 horas até obtenção de hemostasia. O intervalo pode ser ajustado de acordo com a gravidade e o tipo de sangramento e com a resposta hemostática.

Tratamento de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia adquirida

- 35-120 microgramas/kg, por via intravenosa, a cada 2-3 horas até obtenção de hemostasia. Com menores doses, a terapia pode ser continuada a intervalos de 3-6 horas. O intervalo pode ser ajustado de acordo com a gravidade e o tipo de sangramento e com a resposta hemostática.

Terapia de substituição em pacientes com deficiência genética de fator VII

- 15 a 30 microgramas/kg, por via intravenosa lenta, a cada 4-6 horas, até obtenção de homeostasia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Início: 10-20 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 15 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 2,3 horas. Em pacientes pediátricos com hemofilia A ou B a meia-vida é de 1,3 horas.

Efeitos adversos ^{5, 13}

- Hemorragia, redução do fibrinogênio plasmático (0,2-2%), hemartrose, hipertensão (0,8-10%), hipotensão (1%), reação no sítio da injeção (1%), cefaléia, náusea, dor, edema, prurido (1%) e *rash* (0,8%).
- Agravamento de insuficiência renal crônica.
- Complicações anestésicas, podendo causar sepse e coagulação intravascular disseminada (0,1-1%), pneumonia, hematoma esplênico e sangramento gastrointestinal.
- Angina (0,1%), bradiarritmia (1%), edema (1%), coronariopatia isquêmica, infarto agudo do miocárdio, taquicardia supraventricular (0,1%), vômito (1%), sangramento (acima de 2%), fibrinólise e redução do TP (1%), epistaxe (0,1%), púrpura (1%), tromboflebite, ataxia (0,05%), oclusão de artéria cerebral, hidrocefalia (55%), insuficiência renal aguda (0,5%).

Orientação ao paciente ^{5, 13}

- Orientar para a importância de utilizar apenas sob direta supervisão de clínicos experientes no manejo de pacientes hemofílicos.

Aspectos farmacêuticos ¹³

- O pó liofilizado deve ser reconstituído. Antes da reconstituição, deve ser armazenado a 2-8 °C e protegido da luz solar direta.
- Diluir o pó com água esterilizada. Após, a solução pode ser armazenada a temperatura ambiente ou em geladeira. Após a diluição, o medicamento deve ser administrado no máximo em três horas.
- A solução reconstituída deve estar límpida e sem cor e deve ser inspecionada visualmente para detecção de contaminação no frasco; soluções se houver cor ou presença de partículas.

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 14.4**Apresentações**

- Pó para solução injetável 500 UI (concentrado; AE superior a 1 UI/mg).

Medicamentos que atuam sobre o Sangue

- Pó para solução injetável 250 UI e 500 UI (concentrado de alta pureza; AE superior a 2.000 UI/mg).
- Pó para solução injetável 250 UI e 500 UI (concentrado de alta pureza; AE igual ou superior a 1 UI).

Indicações ^{1, 2, 5, 6, 13}

- Profilaxia e controle de hemorragia na hemofilia A (deficiência do fator de coagulação VIII).
- Profilaxia pré-cirúrgica de hemorragia em hemofilia A.

Precauções ^{1, 2, 13}

- Anemia progressiva e hemólise intravascular após doses altas ou repetidas em pacientes portadores de grupos sanguíneos A, B, ou AB (é menos provável com concentrados altamente purificados).
- Risco de adquirir doenças virais: hepatites A, B, C, aids e parvovirose.
- Risco de ausência de resposta após infusão do fármaco em pacientes que apresentam anticorpos ao fator VIII.
- Em paciente com anticorpos ao fator VIII humano deve-se empregar uma preparação de fator VIII porcino.
- Segurança e eficácia não estão bem avaliadas por falta de estudos clínicos realizados em crianças.
- Em idosos, recomenda-se cuidado com a dose.
- Gravidez.

Esquemas de administração ^{1, 6, 13}

Adultos e crianças

Profilaxia de hemorragia

- Dose individualizada, administrada por injeção ou infusão intravenosa contínua (preferível), a cada 1-2 dias para manter o nível plasmático de fator VIII em aproximadamente 15%.
- Em procedimentos cirúrgicos menores: dose individualizada, administrada por injeção intravenosa a cada 8-12 horas ou infusão contínua (preferível), para atingir níveis de fator VIII de 30-80%.
- Em procedimentos cirúrgicos maiores: dose individualizada, administrada por injeção intravenosa a cada 8-12 horas ou infusão contínua (preferível), para atingir níveis de fator VIII de 80-100%.

Tratamento de hemorragia

- Hemorragia menor: única dose, por injeção ou infusão intravenosa lenta, suficiente para aumentar o fator VII plasmático em 20-40%.
- Hemorragia moderada: 15-25 UI/kg, por injeção ou infusão intravenosa lenta, seguidas de 10-15 UI/kg a cada 8-12 horas, suficiente para aumentar o fator VII plasmático em 30-50%.
- Hemorragia grave: 40-50 UI/kg, por injeção ou infusão intravenosa lenta, seguidas de 20-25 UI/kg a cada 8-12 horas, suficiente para aumentar o fator VII plasmático em 60-100%.

Observações

- Cálculo da dose necessária: Unidades = peso (kg) x 0,5 x% do aumento desejado (em relação ao normal).
- Velocidade de administração: considerar frequência cardíaca (pulso) do paciente; se houver aumento significativo, reduzir ou suspender temporariamente a infusão.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 13}

- Reações alérgicas, incluindo hipotensão, tremores, febre, urticária e anafilaxia.
- Distúrbios gastrintestinais, alteração na percepção de sabores (ageusia), rubor, palpitação, dispnéia, tosse, cefaléia, tontura, parestesia, sonolência, visão turva.

Aspectos farmacêuticos ¹³

- Filtrar antes da administração.
- Usar apenas seringas plásticas porque a solução tende a aderir a seringas de vidro.
- Antes da reconstituição, o concentrado e o diluente devem ser trazidos à temperatura ambiente (20-30 °C, não exceder 37 °C).
- Soluções reconstituídas devem ser isentas de partículas ou alteração de coloração, sendo administradas em até 3 horas.
- Evitar incubação devido ao risco de contaminação bacteriana. Não refrigerar.
- O pó deve ser armazenado a 2-8 °C; evitar congelar o diluente para evitar ruptura do envoltório. Algumas preparações podem ser armazenadas a temperatura ambiente (até 25-30 °C) por períodos de 2-12 meses.

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO (VON WILLEBRAND)

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 14.4**Apresentação**

- Pó para solução injetável 250 UI e 500 UI (concentrado de alta pureza; AE superior a 1.000 UI/mg).

Indicações ^{5, 6}

- Tratamento da doença de von Willebrand.
- Profilaxia de hemorragia em cirurgia realizada em portadores da doença de von Willebrand.

Contra-indicações ^{5, 6}

- História de reação anafilática ou sistêmica grave ao fator VIII de von Willebrand.
- Hipersensibilidade ao fator VIII de von Willebrand ou qualquer outro componente.

Precauções ^{5, 6}

- Altos níveis se associam a trombose, sobretudo em mulheres.
- O produto proveniente de plasma humano pode conter agentes infecciosos, incluindo vírus.
- Em gestantes e pacientes imunocomprometidos, há maior risco de transmissão de infecção por parvovírus B19.
- Lactação.

Esquemas de administração ^{5, 6}**Adultos***Profilaxia de hemorragia em pacientes com doença de von Willebrand*

- Dose pré-operatória: 60 UI, por via intravenosa, seguidas de 40-60 UI, por via intravenosa, a cada 8-12 horas, se necessário, até cicatrização completa.

Adultos e crianças*Tratamento da doença de von Willebrand*

- 40-80 UI/kg, a cada 8-12 horas, para obter aumento de 16-32 UI de fator VIII. Repetir, se necessário.

Crianças*Profilaxia de hemorragia em pacientes com doença de von Willebrand*

- Dose inicial: 75 UI, por via intravenosa, seguida de doses de 50-75 UI, por via intravenosa, a cada 8-12 horas, se necessário, até cicatrização completa.

Observações

- Cálculo de dose: unidades = massa corpórea (kg) x 0,5 UI/kg x aumento desejado (%) na atividade do fator VIII de von Willebrand.

15	MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA DIGESTÓRIO	671
15.1	Antiácidos	671
	hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio	671
15.2	Anti-secretores	672
	cloridrato de ranitidina	673
	omeprazol e omeprazol sódico	675
15.3	Antimicrobianos (erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>)	676
	amoxicilina	677
	claritromicina	677
	metronidazol	677
15.4	Antieméticos e agentes procinéticos	677
	cloridrato de metoclopramida	678
	cloridrato de ondansetrona	680
15.5	Antidiarréico sintomático	680
	loperamida	681
15.6	Laxativos	682
	glicerol	683
	mucilóide de <i>Psyllium</i>	684
	sulfato de magnésio	685
15.7	Outros	685
	lactulose	686
	sulfassalazina	687

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Em dose única, por via intravenosa, a duração do efeito do fator VIII von Willebrand é de 22-26 horas.
- Meia-vida: 7,5 horas.

Efeitos adversos ^{5, 6}

- Semelhantes aos do Fator VIII.
- Raramente: reações de hipersensibilidade.

Orientações ao paciente ⁵

- Alertar sobre importância de avisar sobre surgimento de reações alérgicas.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Dissolver o concentrado liofilizado, agitando suavemente o frasco, sem sacudi-lo.
- Antes da reconstituição, deixar o frasco à temperatura ambiente.
- Administrar até 3 horas depois da reconstituição.

FATOR IX DE COAGULAÇÃO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 14.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 200 UI, 250 UI e 500 UI (concentrado de alta pureza; AE superior a 50 UI/mg).

Indicações ^{1, 2, 13}

- Tratamento e profilaxia de hemorragia em deficiência congênita de fator IX.
- Tratamento de hemofilia B.

Contra-indicações ^{2, 5}

- Coagulação intravascular disseminada.
- Hipersensibilidade a proteínas murinas.

Precauções ^{2, 4-6, 13}

- Coagulação intravascular disseminada, fibrinólise, doença hepática, neonatos e pós-operatório predis põem a complicações tromboembólicas (alterações na pressão arterial ou freqüência de pulso, distúrbio respiratório, dor peitoral, tosse), menos freqüentes nas preparações mais purificadas.
- Desenvolvimento de inibidores de fator IX; risco aumentado de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.
- Presença de plasma humano no medicamento acarreta risco potencial de transmissão de infecções virais, como hepatite B, aids e outras.
- Com altas doses, há risco aumentado de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar.
- Indução de tolerância imune, com risco potencial de síndrome nefrótica.
- Pacientes com diagnóstico recente de hemofilia A devem receber vacinas contra hepatite A e hepatite B, para reduzir o risco de adquirir essas doenças de produtos contendo Fator IX.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Lactação.
- Neonatos: risco de hepatite.

Esquemas de administração ^{5, 13}

Adultos

Profilaxia de sangramento

- Procedimentos odontológicos (50% do nível normal de Fator IX): 50 UI/kg, por via intravenosa, antes do procedimento. Repetir se ocorrer sangramento.

Tratamento de sangramento

- Hemorragia leve (20-30% do nível normal de Fator IX): 20-30 UI/kg, por infusão intravenosa lenta, duas vezes ao dia até cessar hemorragia e obter cicatrização.
- Hemorragia moderada (25-50% do nível normal de Fator IX): 25-50 UI/kg, por infusão intravenosa lenta, duas vezes ao dia até cessar hemorragia e obter cicatrização.
- Hemorragia grave (50% do nível normal de Fator IX): 30-50 UI/kg, por infusão intravenosa lenta, duas vezes ao dia, por 3 a 5 dias. Depois, 20 UI/kg, por via intravenosas, duas vezes ao dia, por até 10 dias.
- Cirurgia (50-100% do nível normal de Fator IX): 50-100 UI/kg, por via intravenosa, duas vezes por dia, por 7 a 10 dias.

Adultos e crianças

Tratamento de hemofilia B

- Por infusão intravenosa lenta, administrar doses de acordo com as necessidades do paciente e a preparação específica empregada.

Crianças

Tratamento de sangramento

- Dose necessária = massa corpórea (kg) x aumento desejável do fator IX (%) x 1 UI/kg.

Observações

- Método de administração: injeção intravenosa lenta ou infusão intravenosa. A velocidade deve ser individualizada de acordo com o produto e a resposta do paciente.
- Dose do fator IX é expressa em unidade de atividade e deve ser cuidadosamente individualizada. A dose necessária para estabilizar a hemostasia em pacientes com hemofilia B é muito variável em função do paciente e da condição clínica.
- A seguinte fórmula pode ser empregada como orientação para dose capaz de alcançar um determinado aumento percentual no nível de fator IX: unidades necessárias = massa corpórea (em kg) x unidades/kg x aumento desejado no fator IX (% do normal).

Efeitos adversos ^{2, 13}

- Cefaléia, tontura, reações alérgicas (urticária), tremores, febre, rubor, náusea, vômito, sonolência, letargia, alterações em pressão arterial e frequência de pulso.

Orientação ao paciente ⁴⁻⁶

- Orientar pacientes para portar cartão de identificação informando ser portador de hemofilia A ou hemofilia B.
- Orientar para retirar o medicamento da geladeira antes da hora de usá-lo e injetar quando estiver à temperatura ambiente.
- Orientar para não congelar o medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 13}

- O complexo fator IX é um concentrado estéril e congelado dos fatores da coagulação II, VII, IX e X, proveniente de plasma venoso fresco. Há preparação de alta pureza de fator IX, sem quantidades eficazes dos outros fatores, bem como preparação de fator IX recombinante.
- Armazenar o pó a 2-8 °C. Não congelar o diluente. Antes da reconstituição, colocar o frasco do fator IX liofilizado à temperatura ambiente, mas não acima de 37 °C.
- Soluções reconstituídas devem ser inspecionadas visualmente para identificar presença de partículas ou coloração, devem ser filtradas antes da administração que deve ser feita imediatamente após a dissolução.

- O fator IX é expresso em Unidades Internacionais (UI), cada unidade correspondendo à média da atividade do fator IX presente em 1 mL de plasma fresco coletado em menos de 1 hora.

14.5 Frações do plasma para fins específicos

Albumina humana tem uso restrito para casos de hipoalbuminemia. Revisão Cochrane³⁰⁴ de dois estudos avaliou eficácia e riscos de infusão intravenosa de albumina na hipoalbuminemia de recém-nascidos prematuros criticamente doentes. Sobrecarga de volume e risco de infecção são potenciais efeitos adversos. Além disso, o uso de albumina é dispendioso. A albumina não modificou mortalidade ou morbidade (hemorragia intraventricular, patência do ducto arterioso, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, duração da ventilação mecânica e de oxigenoterapia). Não se evidenciou associação de albumina intravenosa com efeitos adversos. Outra revisão Cochrane³⁰⁵ de 32 estudos realizados em 8.452 pessoas com hipoalbuminemia e criticamente doentes evidenciou 1.632 mortes, sem haver maior efeito que o de uso de soluções de menor custo como salina.

ALBUMINA HUMANA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Renome 2006: item 14.5

Apresentação^{2, 5}

- Solução injetável 20%.

Indicações^{2, 5}

- Hipoalbuminemia absoluta ou relativa (trauma grave, sepse, hipermetabolismo e desnutrição, cirrose hepática, hiperbilirrubinemia por transfusão em neonatos).

Contra-indicações^{2, 5, 13}

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Anemia grave.
- Hipersensibilidade à albumina.
- Pacientes em risco de sobrecarga circulatória aguda.

Precauções^{2, 5, 13}

- Monitorizar cuidadosamente e ajustar terapia de fluido e eletrólitos de acordo com a condição do paciente.
- Administrar lentamente para evitar rápida elevação na pressão arterial e congestão circulatória.
- Corrigir desidratação quando administrar a solução concentrada.

Esquemas de administração^{5, 13}

Adultos

Hipoalbuminemia

- 200 a 300 mL de solução de albumina 20%, por via intravenosa, à velocidade de 2 mL/minuto.
- Se for desejável menor velocidade de administração, associar albumina com 300 mL de glicose a 10%; a infusão deve ser administrada à velocidade de 100 mL/hora.
- Dose máxima em período de 48 horas é de 250 mg.
- Em casos crônicos: 0,5 a 1 mg/kg/dose, podendo ser repetida a cada 1 ou 2 dias, de acordo com a necessidade de reposição.

Crianças

Hipoalbuminemia

- 0,5 a 1 mg/kg/dose.
- Dose máxima diária: 6 g/kg/dia.

Efeitos adversos 2, 5, 13, 306

- Aumento do risco de mortalidade em pacientes com hipovolemia, queimadura e hipoalbuminemia (5%).
- Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia).
- Risco de transmissão de hepatite B e HIV.
- Alumínio tem sido detectado como contaminante em soluções de albumina humana. Seu acúmulo pode produzir efeitos tóxicos (encefalopatia, osteodistrofia com osteomalácia associada, além de fraturas) em pacientes com insuficiência renal e neonatos prematuros. Para minimizar o risco de toxicidade do alumínio, tem sido proposto que a concentração deste metal não exceda 25 microgramas por litro em grandes volumes parenterais.

Interações medicamentosas 13

- Pode ser administrada juntamente ou combinada com sangue total, plasma ou dextrose, lactato de sódio ou cloreto de sódio.
- Com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), há risco de reações atípicas (rubor, hipotensão). IECA devem ser suspensos pelo menos 24 horas antes, quando são administrados grandes volumes de albumina humana.

Aspectos farmacêuticos 13

- Soluções de albumina humana podem ser armazenadas a temperaturas de 30 a 37 °C, tendo prazo de validade de três anos. As rotuladas para armazenamento a 2 a 8 °C ou 2 a 10 °C têm validade de 5 anos. Soluções congeladas não devem ser empregadas, uma vez que o frasco pode quebrar, permitindo contaminação do conteúdo. Tais soluções também não devem ser usadas se estiverem turvas ou contiverem sedimentos, nem podem ser administradas se decorridas mais de 4 horas desde a abertura do frasco.
- Soluções de albumina a 20% apenas devem ser diluídas em soluções de glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%. Diluição da albumina 20% em água esterilizada para injeção produz solução hipotônica que, se administrada, pode resultar em hemólise potencialmente fatal e insuficiência renal aguda. Pode ainda se desenvolver hiponatremia ou edema cerebral. Por isso, as soluções contêm sódio (até o máximo de 160 mmol/litro) e potássio (até o máximo de 2 mmol/litro).

ATENÇÃO: devido ao risco associado à hipotonicidade, soluções de albumina humana a 20% devem conter 130 a 160 mEq de sódio por litro.

14.6 Expansor volêmico

Poligelina como solução osmótica necessária para reposição de volume foi excluída da 14ª lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde, por ter igual eficácia e segurança que dextrano 70 e maior custo³⁰⁷. Para este propósito, soluções cristalóides superam as soluções colóides na ressuscitação de pacientes com trauma, queimaduras ou após cirurgia³⁰⁸. Acresce que as soluções colóides são mais caras que as cristalóides. Em revisão Cochrane³⁰⁹, diferentes soluções colóides foram comparadas, não evidenciando diferença entre seus variados tipos quanto a eficácia e segurança.

POLIGELINA

Caroline Batista Franco Ribeiro

Na Rename 2006: item 14.6**Apresentação**

- Solução injetável 3,5%.

Indicação ^{1, 2, 5, 6}

- Expansor volêmico (correção da hipovolemia, causada por trauma ou outras perdas de volume plasmático).

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Insuficiência renal.
- Hipersensibilidade à poligelina.
- Necessidade de manutenção de volume plasmático em condições como queimaduras ou peritonite nas quais há perda de proteína plasmática, água e eletrólitos durante vários dias ou semanas.

Precauções ^{1-3, 5, 6, 310}

- Diátese hemorrágica e hemorragia.
- Hipertensão.
- Varizes esofágicas.
- Pacientes com risco de desenvolvimento de edema pulmonar.
- Pacientes portadores de alergia, asma ou com predisposição a doenças alérgicas, pelo risco de reações graves que podem levar a óbito.
- Pacientes em tratamento com digitálicos (as preparações de poligelina contêm íons cálcio).
- Retirar amostras de sangue antes da infusão de poligelina para o teste de cross-matching (pacientes que perderam grande volume sanguíneo podem requerer transfusão sanguínea).
- Grandes quantidades de poligelina estão associadas a distúrbios de coagulação (redução de fatores de coagulação e hemodiluição); deve-se evitar que o hematócrito se reduza a menos de 25-30%; todos os pacientes devem ser observados em relação a sinais precoces de complicações sanguíneas.
- No início da infusão, monitorizar pressão venosa central.
- Interromper a infusão ao aparecimento de reações anafilactóides, oligúria e insuficiência renal (ver apêndice D).
- Hepatopatia crônica.
- Em crianças, controlar risco de sobrecarga de fluido.
- Em idosos, monitorizar função renal; podem ser necessárias reduções de doses.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 6}

Adultos

- 500-2.000 mL (máximo de 2.500 mL/dia), por infusão intravenosa, em velocidade que normalmente não excede 500 mL/hora.

Crianças

- 10-20 mL/kg, por infusão intravenosa, em velocidade que depende da quantidade de sangue perdida e de parâmetros hemodinâmicos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 6}

- Latência: 15 minutos.
- Duração da ação: 4-6 horas (dose única).
- Excreção comprometida em caso de função renal reduzida.
- Meia-vida: 3-8 horas; aumenta para 16 horas em pacientes com função renal reduzida.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 310}

- Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária; reações anafilactóides severas (raras).
- Aumento transitório no tempo de coagulação.
- Mesmo baixas doses diminuem a reabsorção tubular de proteína de baixo peso molecular, levando a proteinúria.

Interações medicamentosas ^{1, 5}

- Gentamicina e vancomicina aumentam o risco de insuficiência renal, contribuindo para a redução da excreção renal de poligelina.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para evitar uso concomitante de gentamicina.
- Alertar sobre doenças prévias como insuficiência cardíaca congestiva grave, insuficiência renal, predisposição alérgica, hipertensão, entre outros.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Manter à temperatura ambiente, entre 13 e 30 °C.
- Incompatibilidade: preparações intravenosas de poligelina contêm íons cálcio e são incompatíveis com sangue contendo citrato.

14.7 Trombolíticos

Estreptoquinase é medicamento restrito para tratamento de infarto agudo do miocárdio ou de embolia pulmonar com repercussão hemodinâmica. A trombólise é medida salvadora em pacientes com choque cardiogênico por embolia maciça. O benefício potencial do tratamento supera o risco de hemorragia²⁸¹. O procedimento é controverso em pacientes com embolia pulmonar submaciça. Análise de custo-efetividade³¹¹ deste procedimento mostrou que não deve ser feito rotineiramente. No entanto, em subgrupos selecionados de pacientes hemodinamicamente estáveis, é custo-efetivo instalar trombólise. Em infarto do miocárdio com elevação de segmento ST, a reperfusão por meio de fibrinólise é medida salvadora quando realizada precocemente em pacientes sem contra-indicações. Estreptoquinase é o medicamento de escolha nesta situação³¹². Em comparação a outros trombolíticos, estreptoquinase tem menor custo, mas é mais antigênica e indutora de reações alérgicas e produz depleção mais intensa de fibrinogênio¹⁶⁴. Comparada a placebo, controlou a mortalidade, com efeito mais notável nos pacientes tratados nas três primeiras horas pós-infarto (redução de 26%) e entre a terceira e a sexta horas (redução de 20%). Em casos tratados após a sexta hora, a redução não foi estatisticamente significativa. Houve mais efeitos benéficos globais nos pacientes tratados nas três primeiras horas pós-infarto³¹³. Outro ensaio clínico corroborou os efeitos da estreptoquinase a curto prazo, demonstrando redução média de 25% na mortalidade¹⁸⁶. Também evidenciou benefício do tratamento instituído até 12 horas após o início da dor e soma de efeitos com ácido acetilsalicílico.

ESTREPTOQUINASE

(ver página 615)

15 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA DIGESTÓRIO

Lenita Wannmacher

15.1 Antiácidos

Hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio é combinação capaz de aliviar pirose e ardência epigástrica, manifestas em distúrbios digestivos funcionais. Exercem mutuamente efeito corretivo do efeito constipante do alumínio e do diarréico do magnésio.

HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO + HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.1

Apresentações

- Comprimido mastigável 200 mg + 200 mg.
- Suspensão oral (35,6 mg + 37 mg)/mL.

Indicações^{1, 2, 4-6, 13}

- Hiperacidez (pirose, dispepsia funcional, refluxo gastroesofágico leve e não erosivo, indigestão).

Contra-indicações^{1, 2, 4-6}

- Hipofosfatemia.
- Sangramento gastrointestinal ou retal não diagnosticado.
- Apendicite.
- Porfíria.
- Disfunção renal grave.

Precauções^{1, 4-6, 13}

- A forma líquida é mais eficaz que a sólida.
- Não recomendado para crianças com menos de seis anos.
- Diagnóstico adequado deve preceder o uso, evitando complicação da condição basal ou ocorrência de reações adversas.
- Doença óssea metabólica, comum em idosos, pode ser agravada por depleção de fósforo e hipercalcúria causadas pelo uso crônico de antiácidos contendo alumínio. Idosos são mais propensos à disfunção renal, que pode levar à retenção de alumínio.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (hidróxido de magnésio); não classificado (hidróxido de alumínio). (ver apêndice A).

Esquemas de administração⁴⁻⁶

Adultos

- 1 comprimido 3 a 6 vezes ao dia, nos intervalos entre as refeições e ao deitar.
- 10 mL, por via oral, 3 vezes ao dia, nos intervalos entre as refeições e ao deitar.
- Doses máximas diárias: em hidróxido de alumínio, 1800 mg; em hidróxido de magnésio, 1300 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 6, 13}

- Sais de alumínio não são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Aproximadamente 30% dos íons magnésio são absorvidos no intestino.

- A duração de ação é determinada principalmente pelo tempo de esvaziamento gástrico. Em pacientes em jejum, a duração é de 20 a 60 minutos. Entretanto, se o antiácido for administrado 1 hora após as refeições, o efeito neutralizante pode persistir por até 3 horas.

Efeitos adversos ^{1, 4, 6, 13}

- Constipação (devido ao alumínio); risco de obstrução intestinal; efeito laxativo (devido ao magnésio).
- Hipofosfatemia; hiperaluminemia (em insuficientes renais); hipercalemiúria e risco de osteomalácia; hipermagnesemia (em insuficientes renais), caracterizada por hipotensão, náusea, vômito, alterações no eletrocardiograma, depressão mental ou respiratória e coma.
- Encefalopatia e demência pelo acúmulo de alumínio.

Interações medicamentosas ⁵

- Pode reduzir a biodisponibilidade de lansoprazol, delavirdina/amprenavir, fosfatos. Administrar pelo menos 1 hora após o antiácido.
- A digoxina também pode ter seus níveis séricos reduzidos, sendo recomendado o monitoramento dos níveis séricos.
- Pode haver redução de eficácia de micofenolato de mofetila, cloroquina, levotiroxina, fluoroquinolonas, tetraciclina, itraconazol, gabapentina, alopurinol, propranolol, ticlopidina. Evitar uso concomitante ou escalonar as doses.
- Pode haver aumento de efeitos da quinidina.

Orientações aos pacientes ^{1, 3-6, 13}

- Orientar para respeitar intervalo de 2 a 4 horas antes ou após a administração do antiácido.
- Orientar para mastigar os comprimidos antes de engolir, para obter efeito mais rápido e eficácia máxima.
- Orientar para ingerir 250 mL de água depois da ingestão do antiácido (comprimido ou gel), para reduzir risco de constipação.
- Orientar para ingerir no intervalo das refeições e antes de dormir.
- Alertar para não tomar com quantidade significativa de leite ou derivados.
- Orientar para o prazo máximo de duas semanas de utilização e notificar se houver recorrência da condição.
- Alertar para efeito laxativo se uso freqüente ou em doses altas.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Armazenar a temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Proteger da luz. Não congelar.

15.2 Anti-secretores

Ranitidina é antagonista H₂ com benefício definido em alívio da dor e aceleração de cicatrização de ulceração péptica, gástrica e duodenal. Todos os representantes dessa classe têm eficácia similar. Em relação à cimetidina, ranitidina apresenta menor incidência de interações medicamentosas. Também tem eficácia, ainda que limitada, no tratamento da dispepsia funcional³¹⁴. Em dose dupla (300 mg, duas vezes ao dia), é eficaz na profilaxia de úlceras duodenais em pacientes usuários de antiinflamatórios não-esteróides com alto risco para o desenvolvimento de úlcera³¹⁵. Estudo ASTRONAUT³¹⁶ comparou omeprazol com ranitidina, mostrando, após oito semanas, cicatrização de úlceras gástricas de 80% versus 63%, respectivamente ($P < 0,001$). Ensaio clínico randomizado³¹⁷ comparou ranitidina versus omeprazol como adjuvantes na erradicação de *H. pylori*, chegando a resultados discrepantes, talvez por empregarem esquemas diferentes. Reuniões de consenso ou diretrizes³¹⁸⁻³²⁰ para tratamento da infecção pelo *H. pylori* não incluem antagonistas H₂ como adjuvantes do esquema

antimicrobiano. Tratamentos de manutenção só são usados ocasionalmente, quando há freqüentes recidivas ou complicações em idosos³²¹.

Omeprazol é inibidor da bomba de prótons que, administrado isoladamente, apresenta definida eficácia em diminuir os sintomas e acelerar a cicatrização de úlcera, gástrica ou duodenal, sendo considerado mais eficaz que cimetidina ou ranitidina³²². Reduz em 95% a produção diária de ácido, similarmente aos demais representantes da mesma classe farmacológica³²³. É especialmente indicado em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison ou úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H_2 . Tem eficácia semelhante à da ranitidina em dose dupla na profilaxia de úlceras gástricas e duodenais em pacientes usuários de antiinflamatórios não-esteróides com alto risco para o desenvolvimento de úlcera³²⁴. Tem também benefício definido como adjuvante no tratamento de úlcera associada a *H. pylori*, sendo o mais freqüentemente preconizado. No tratamento da dispepsia funcional, metanálise³¹⁴ evidenciou pequena eficácia, inferior à de antagonistas H_2 . No tratamento da doença do refluxo gastrointestinal tem definido benefício. Reunião de consenso concluiu que o ganho terapêutico é mínimo quando se utiliza o dobro da dose de antagonistas H_2 (em relação à usada no manejo de úlcera péptica) para o tratamento de pacientes com refluxo³²⁵. Não é custo-efetivo o manejo da DRGE com antagonistas H_2 . Tem maior eficácia do que os antagonistas H_2 na cicatrização de esofagite péptica³²⁶. Na prevenção de lesões induzidas por AINE, omeprazol foi superior a ranitidina³¹⁶ e misoprostol³²⁷.

CLORIDRATO DE RANITIDINA

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.2

Apresentações

- Comprimido 150 mg.
- Solução injetável 25 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Doença ulcerosa péptica de múltiplas etiologias e outras condições de hipersecreção gástrica.
- Esofagite.
- Profilaxia e tratamento da dispepsia funcional.

Contra-indicação¹

- Hipersensibilidade à ranitidina.

Precauções^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Usar com cautela em pacientes com história de porfiria aguda, insuficiência hepática (ver apêndice C) ou renal (ver apêndice D).
- Crianças: segurança e eficácia não estão estabelecidas para tratamentos longos e segurança não foi estabelecida para lactentes com menos de um mês.
- Terapia de longa duração pode causar deficiência de vitamina B_{12} .
- Há aumento de transaminases hepáticas com terapia intravenosa prolongada.
- Bradicardia pode ocorrer após administração intravenosa rápida em pacientes predispostos a distúrbios do ritmo cardíaco.
- Algumas formulações contêm fenilalanina.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5, 9, 13}**Adultos***Úlcera péptica gástrica e duodenal ativa*

- Oral: 300 mg, antes de dormir, por 4 a 8 semanas. Manutenção: 150 mg, antes de dormir.

Condições hipersecretórias gastrintestinais

- Oral: 150 mg, 2 vezes/dia, até 6 g/dia.
- Intravenosa ou intramuscular: 50 mg, a cada 6 a 8 horas ou em infusão contínua: iniciar com velocidade de 1 mg/kg/hora e aumentar em incrementos de 0,5 mg/kg/hora, a cada 4 horas. Doses de até 2,5 mg/kg/hora têm sido utilizadas.

Esofagite erosiva

- Oral: 150 mg, 4 vezes/dia, por até 12 semanas; na manutenção: 150 mg, 2 vezes/dia.

Dispepsia funcional

- Oral: 150 mg, 1 ou 2 vezes/dia; máximo de 300 mg/dia.
- Profilaxia: 150 mg, 30 a 60 minutos antes de comer ou beber; máximo de 300 mg/dia; não usar por mais de 14 dias.

Crianças*Úlcera péptica gástrica*

- 2 a 4 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, sendo máximo de 300mg ao dia.

Administração

- Injeção intravenosa direta: diluir 50 mg em 20 mL de solução compatível, como cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou Ringer lactato. A concentração não deve ser superior a 2,5 mg/mL. Administrar por, pelo menos, 5 minutos, não excedendo a velocidade de 4 mL/minuto.
- Infusão intravenosa contínua: diluir 150 mg em 250 mL solução compatível. Administrar com velocidade de 6,25 mg/hora. Para uso em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison ou outras condições hipersecretórias, diluir a uma concentração não superior a 2,5 mg/mL.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 9, 13}

- Absorção rápida.
- Tempo para pico de efeito: oral: 2 a 3 horas; intramuscular: 15 minutos.
- Meia-vida de eliminação: oral: 2,5 a 3 horas; intravenosa: 2 a 2,5 horas.
- Duração de ação: oral: 4 a 12 horas (após dose única).

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5, 9, 12, 13}

- Bradiarritmia, vasculite.
- Pancreatite, enterocolite necrosante no feto ou recém-nascido.
- Vertigem, alucinações, cefaléia, sonolência, confusão mental.
- *Rash* cutâneo, eritema multiforme.
- Anemia, trombocitopenia, pancitopenia.

Interações medicamentosas ⁵

- A ranitidina pode aumentar o efeito de: ciclosporina, varfarina, gentamicina, sulfoniluréias, midazolam, triazolam, metoprolol, pentoxifilina, fenitoína, quinidina.
- Pode haver diminuição de efeito de: tolazolina, atazanavir, enoxacino, cetoconazol, itraconazol, procainamida, sulfato ferroso, gefitinibe.
- Diminui a toxicidade de atropina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 9, 13}

- Alertar para a possibilidade de demora de alguns dias para o alívio da dor ulcerosa.
- Alertar para respeitar intervalo de uma a duas horas entre o uso do antiácido e o da ranitidina.

- Orientar que alimentos não interferem com a absorção do fármaco.
- Reforçar para evitar alimentos, bebidas ou outros medicamentos que possam causar irritação gastrointestinal.
- Reforçar para evitar bebidas alcoólicas.
- Orientar para suspender o tabagismo ou, pelo menos, não fumar após a última dose do dia.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 9, 13}

- Armazenar os comprimidos a temperaturas entre 15 e 30 °C, em frascos protegidos da luz.
- Armazenar a solução injetável entre 4 e 30 °C, protegida da luz e do congelamento. Leve escurecimento da solução não afeta sua eficácia. É estável por até 48 horas à temperatura ambiente, quando diluído em cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou solução de Ringer lactato.

OMEPRAZOL E OMEPRAZOL SÓDICO

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.2

Apresentações

- Cápsulas 10 e 20 mg (omeprazol).
- Pó para solução injetável 40 mg (omeprazol sódico).

Indicações ^{2, 4, 5, 9, 13}

- Doença do refluxo gastroesofágico sintomático.
- Esofagite erosiva associada com doença do refluxo gastroesofágico.
- Condições hipersecretórias (síndrome de Zollinger-Ellison, hipergastrinemia, mastocitose sistêmica e adenoma endócrino múltiplo).
- Úlceras pépticas de múltiplas etiologias (prevenção e tratamento) refratárias a antagonistas H₂.
- Adjuvante na terapia de erradicação de *Helicobacter pylori*.

Contra-indicação ^{2, 4, 5, 9, 13}

- Hipersensibilidade a omeprazol.

Precauções ^{2, 4, 5, 9, 12, 13}

- Em pacientes com sangramento, disfagia, vômito e perda de peso, a presença de neoplasia gástrica deve ser excluída antes do início do tratamento.
- Há risco de gastrite atrófica associado ao tratamento de longo prazo.
- Cautela em pacientes com síndrome de Bartter, hipocalcemia, dietas restritas em sódio e alcalose respiratória.
- A segurança e eficácia não estão estabelecidas em crianças com menos de 2 anos.
- Em idosos, há aumento da biodisponibilidade, mas ajustes de dose não são necessários.
- Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática (ver apêndice C) e renal (apêndice D).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 4, 5, 9, 13}

Adultos

Doença do refluxo gastroesofágico sintomática

- Oral: 20 mg, 1 vez/dia, por 4 semanas.
- Intravenoso: 40 mg, 1 vez/dia, até que a administração oral seja possível.

Esofagite erosiva associada com doença do refluxo gastroesofágico

- 20 mg, por via oral, 1 vez/dia, por 4 a 8 semanas.

Condições hipersecretórias gástricas patológicas

- Oral: Inicial: 60 mg, 1 vez/dia. Doses acima de 80 mg/dia devem ser divididas. Manutenção: 20 mg, 1 ou 2 vezes/dia.
- Intravenosa: 60 mg, 3 vezes/dia, seguidos por terapia de manutenção oral de 90 mg, 2 vezes/dia e, então, decrescendo para 1 vez/dia.

Úlceras pépticas refratárias

- Oral: 20 a 40 mg, 1 vez/dia, por 4-8 semanas. As doses mais altas são usadas em úlceras gástricas.
- Intravenosa: 40 mg, 1 vez/dia, até que a administração oral seja possível.

Adjuvante no esquema antimicrobiano para erradicação de Helicobacter pylori

- 20 a 40 mg, por via oral, 1 vez/dia, por 14 dias.

Crianças*Doença do refluxo gastroesofágico sintomática*

- Entre 10 e 20 kg: 10 mg, por via oral, 1 vez/dia ou, se necessário 20 mg 1 vez ao dia.
- Acima de 20 kg: 20 mg, por via oral, 1 vez/dia ou, se necessário 40 mg 1 vez ao dia.

Administração

- O uso intravenoso é extremamente limitado. A injeção deve ser feita por 5 minutos.
- Para administração dos grânulos intactos através de sonda nasogástrica, dilui-se em bicarbonato de sódio 8,4% ou água.

Efeitos adversos ^{2, 4, 5, 9, 12, 13}

- Comuns: cefaléia, dor abdominal, tontura, *rash* cutâneo, diarreia, dor abdominal, náusea, vômito, constipação, fraqueza e lombalgia.
- Graves: agranulocitose, alopecia, pancreatite (raro), hepatotoxicidade (raro), alterações hematológicas, fratura do quadril e nefrite intersticial.

Interações medicamentosas ⁵

- Voriconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de omeprazol.
- Ginkgo biloba e erva-de-são-joão podem reduzir a eficácia de omeprazol.
- Pode haver aumento do efeito de: metotrexato, benzodiazepínicos, fluoxetina, propranolol, fenitoína, cilostazol, amiodarona, carbamazepina, digoxina, varfarina, dissulfiram.
- Pode ocorrer diminuição de efeito de atazanavir, indinavir, itraconazol, cetoconazol e ferro.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 9, 13}

- Absorção: rápida, mas diminuída pela presença de alimentos.
- Início de ação: 1 hora.
- Tempo para pico de efeito: 2 horas.
- Duração de ação: 72 horas.
- Meia-vida de eliminação: 0,5 a 1 hora.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 9, 13}

- Orientar para a ingestão das cápsulas com estômago vazio, 30 minutos antes de uma refeição (preferencialmente café da manhã), devendo ser engolidas intactas.
- Ensinar que, para pacientes com dificuldade de deglutição, as cápsulas podem ser abertas imediatamente antes da administração e os grânulos intactos misturados com pequena quantidade de purê de maçã ou bebida ácida, como suco de laranja ou iogurte. Os grânulos não devem ser mastigados nem misturados com leite.
- Alertar que não deve ser utilizado para alívio imediato de ardência epigástrica, pois pode levar 1 a 4 dias para alcançar o efeito completo. Antiácidos podem ser administrados concomitantemente.
- Reforçar a necessidade de evitar o uso de bebida alcoólica.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5}

- Armazenar entre 15 e 30 °C (cápsulas).
- O omeprazol é rapidamente degradado em meio ácido, apresenta estabilidade aceitável em condições alcalinas.

15.3 Antimicrobianos (erradicação de *Helicobacter pylori*)

Amoxicilina + claritromicina e metronidazol + claritromicina são esquemas de antimicrobianos destinados à erradicação do *H. pylori* em pacientes com úlcera péptica secundária ao microorganismo. A erradicação do microorganismo é definida por sua ausência (investigada por técnica sensível) quatro semanas após o término do tratamento. Tendo sido atingida, as taxas de re-infecção são pequenas, sendo durável o benefício alcançado. Os esquemas terapêuticos de importância clínica devem atingir taxas de erradicação de no mínimo 80% e apresentar baixa indução de resistência microbiana, sem acarretar efeitos adversos importantes³²⁸. Para tanto, utiliza-se a combinação de dois ou mais antibióticos, uma vez que a monoterapia antimicrobiana induziu altos níveis de resistência bacteriana. Revisão Cochrane³²⁹ evidenciou que a erradicação foi superior ao tratamento anti-secretor na cicatrização de úlceras duodenais, mas não houve diferenças significativas na cicatrização de úlceras gástricas. Na prevenção de recorrência de úlceras duodenal e gástrica, a erradicação não superou o tratamento de manutenção com anti-secretores, mas foi mais eficaz que o não-tratamento. Constitui esquema de primeira linha a combinação triplice de amoxicilina ou metronidazol, claritromicina e omeprazol ou ranitidina, administrada por uma a duas semanas³³⁰. A acidez gástrica diminui a eficácia de alguns dos antimicrobianos usados, pelo que omeprazol é fármaco coadjuvante nos esquemas de erradicação. Com os esquemas propostos, os níveis de erradicação ficaram acima de 90%⁷³. Falha na erradicação geralmente indica resistência microbiana, sendo mais comum com metronidazol e claritromicina do que com amoxicilina⁴. A associação de amoxicilina e claritromicina é a mais comumente preconizada para a terapia inicial, pela simplificação na administração, redução de efeitos indesejáveis e menor custo total, aumentando a adesão ao tratamento.

AMOXICILINA

(ver página 173)

CLARITROMICINA

(ver página 209)

METRONIDAZOL

(ver página 223)

15.4 Antieméticos e agentes procinéticos

A ocorrência de episódio de vômito não requer obrigatória terapia antiemética, pois pode ser autolimitado e até resoluto de alguma agressão externa. Recorre-se a antieméticos quando, além do desconforto, podem ocorrer complicações sistêmicas, como desidratação, alcalose hipoclorêmica e pneumonia aspirativa, dentre outras. Sempre que possível, a abordagem terapêutica deve ser direcionada ao fator causal, pois a correção do mesmo pode ser suficiente para a reversão do quadro, prescindindo-se dos antieméticos. Isso adquire importância quando se considera que esses agentes são apenas sintomáticos e sua toxicidade pode ser bastante acentuada³³¹.

Metoclopramida alia sua ação antidopaminérgica central à estimulação da motilidade gastrointestinal, com aceleração do esvaziamento gástrico. Em altas doses, também tem atividade anti-serotoninérgica que contribui para seu efeito antiemético. Aumenta a pressão do esfíncter esofágico inferior, diminuindo regurgitação e aspiração do conteúdo gástrico. Há grande preocupação no controle de náusea e vômito induzidos por gastrenterite em crianças e adolescentes com metoclopramida. Em revisão Cochrane³³² de três estudos, ondansetrona foi superior à metoclopramida na supressão do vômito em 24 horas e ambos os fármacos superaram o placebo. Houve considerável aumento na incidência de diarreia com ondansetrona e metoclopramida. Os autores consideraram insuficientes as evidências para atestar um real benefício. Como agente pró-cinético, metoclopramida foi comparada a domperidona em 93 pacientes diabéticos insulino-dependentes com sintomas de gastroparesia, havendo similar redução nos escores de diferentes sintomas (náusea, vômito, saciedade precoce e “indigestão/gases”). Contudo, efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central foram significativamente mais freqüentes no grupo metoclopramida³³³.

Ondansetrona é antagonista serotoninérgico com uso restrito para êmese induzida por fármaco citotóxico de alto potencial emetogênico. Uma premissa é que sua administração seja prévia ao início da náusea e do vômito. Mostra-se mais eficaz que metoclopramida. Estudo randomizado³³⁴ e duplo-cego comparou os efeitos de ondansetrona + dexametasona [esquema A] com metoclopramida + dexametasona + difenidramina [esquema B] previamente ao uso de cisplatina. Nas primeiras 24 horas, ausência completa de náuseas e vômitos foi observada em 69% dos pacientes que receberam o esquema A e em 50% dos tratados com o esquema B ($P < 0,003$). Revisão³³⁵ de sete estudos randomizados e controlados, comparando a eficácia de diferentes anti-serotoninérgicos no manejo de pacientes tratados com cisplatina, concluiu que os agentes testados apresentaram eficácia e taxa de efeitos adversos similares. Metanálise³³⁶ de 14 estudos randomizados e controlados concluiu que, em adultos, ondansetrona e granisetrona apresentam eficácia comparável em prevenir náusea e vômito induzidos por quimioterápicos. Assim, a escolha do fármaco deve levar em consideração, fundamentalmente, os custos do medicamento. Metanálise³³⁷ de 54 estudos randomizados e controlados comparou eficácia e segurança de ondansetrona, droperidol e metoclopramida na prevenção de náusea ou vômito pós-operatórios. Concluiu-se que ondansetrona e droperidol são mais eficazes que metoclopramida. Para crianças, ondansetrona é mais eficaz que droperidol, mas em adultos ambos são comparáveis. A incidência de efeitos adversos foi similar nos três grupos.

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.4

Apresentações

- Comprimido 10 mg.
- Solução injetável 5 mg/mL.
- Solução oral 4 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Antiemético e agente procinético, usado sintomaticamente em náusea e vômito, doença do refluxo gastroesofágico e estase da gastroparesia diabética.

Contra-indicações^{1, 2-5, 9, 13}

- Hipersensibilidade à metoclopramida.
- Hemorragia, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal.
- Feocromocitoma.

Medicamentos que atuam sobre o Sistema Digestório

- Epilepsia e outros distúrbios convulsivos.
- Uso concomitante de fármacos com efeitos extrapiramidais.

Precauções ^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Pacientes com doença de Parkinson, prejuízo da habilidade mental e/ou física.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Cirrose (ver apêndice C).
- Depressão.
- Discinesia tardia.
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Idosos apresentam maior frequência de reações extrapiramidais, como parkinsonismo e discinesia tardia.
- Usar com cautela em crianças e adultos jovens, pois esses apresentam maior incidência de reações extrapiramidais, especialmente reações distônicas.
- Maior risco de metemoglobinemia com o uso em neonatos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{1, 3, 4, 5, 9, 13}

Adultos

Náusea e vômito

- Infusão intravenosa: 1 a 2 mg/kg, conforme o potencial emético do anti-neoplásico, 30 minutos antes da administração do fármaco, repetindo a cada 2 a 4 horas, por no máximo 4 a 5 administrações diárias.

Doença do refluxo gastroesofágico

- 10 a 15 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por até 12 semanas.

Gastroparesia diabética

- Oral: 10 mg, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por 2 a 8 semanas.
- Intramuscular ou intravenosa: 10 mg, 30 minutos antes cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por até 10 dias.

Idosos

Doença do refluxo gastroesofágico

- 5 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia. A dose pode ser aumentada para 10 mg, 4 vezes/dia, se resposta não for obtida.

Gastroparesia diabética

- 5 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, por 2 a 8 semanas. Se necessário, aumentar para doses de 10 mg.

Crianças

Náusea e vômito

- Neonatos: 100 µg/kg, a cada 6 a 8 horas (vias oral ou intravenosa).
- 1 mês a 1 ano (até 10 kg): 100 µg/kg (máximo de 1 mg), 2 vezes ao dia.
- 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 1 mg, 2 a 3 vezes/dia.
- 3 a 5 anos (15 a 19 kg): 2 mg, 2 a 3 vezes/dia.
- 5 a 9 anos (20 a 29 kg): 2,5 mg, 3 vezes/dia.
- 9 a 18 anos (30 a 60 kg): 5 mg, 3 vezes/dia.
- 15 a 18 anos (acima de 60 kg): 10 mg, 3 vezes/dia.
- A dose diária não deve exceder a 500 µg/kg.

Para doença do refluxo gastroesofágico

- 0,1 a 0,2 mg/kg/dose, por via oral, até 4 vezes ao dia, por 12 semanas.

Administração

- A injeção intravenosa deve ser realizada lentamente por 1 a 2 minutos, pois a administração rápida é associada com ansiedade e agitação transitórias, mas intensas, seguidas por sonolência.
- A infusão intravenosa deve ser realizada por um período não inferior a 15 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 9, 13}

- Absorção: rápida e quase completa.
- Início de ação: oral: 0,5 a 1 hora; intramuscular: 10 a 15 minutos; intravenosa: 1 a 3 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 6 horas.
- Duração da ação: oral: 1 a 2 horas; intravenosa: 3 horas, após dose única.

Reações Adversas ^{1, 2, 4, 5, 9, 13}

- Reações extrapiramidais (34%) ocorrem com maior frequência em crianças e adultos com menos de 20 anos e após administração intravenosa de altas doses do fármaco. Inquietação, confusão, insônia, cefaléia e fadiga.
- Disritmia cardíaca reversível (*torsades de pointes*), bloqueio atrioventricular, hipertensão ou hipotensão, taquicardia.
- Mastodínia, hiperprolactinemia.
- Depressão.
- Diarréia.

Interações medicamentosas ⁵

- Agentes anticolinérgicos antagonizam as ações de metoclopramida.
- Álcool pode aumentar os efeitos depressores sobre SNC.
- Metoclopramida pode aumentar o efeito de: analgésicos (depressão do SNC), antipsicóticos (efeitos extrapiramidais), linezolida (risco de síndrome serotoninérgica), tiopental (efeito hipnótico) ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesias), sertralina (efeitos extrapiramidais), levodopa (efeitos extrapiramidais), mivacúrio e suxametônio (bloqueio neuromuscular prolongado), tacrolimo (toxicidade).
- Pode haver diminuição do efeito da digoxina.
- Dexametasona apresenta sinergismo com o efeito antinauseante e antiemético de metoclopramida, sendo a associação empregada em muitas condições.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 9, 13}

- Orientar para ingerir 30 minutos antes das refeições e antes de dormir.
- Alertar para a possibilidade de prejudicar a habilidade para realizar atividades que requeiram atenção e coordenação motora.
- Reforçar para a necessidade de evitar o uso de bebida alcoólica e outros depressores do SNC.
- Alertar para a possibilidade de surgirem tremores, rigidez e outros sinais de transtorno extrapiramidal, especialmente em crianças e idosos.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 9, 13}

- Armazenar à temperatura entre 20 e 25 °C. É fotossensível e deve ser protegida da luz.
- Pode ser diluída em 50 mL de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9%, solução glicofisiológica, solução de Ringer ou Ringer lactato.
- Após diluição, a solução pode ser armazenada por até 48 horas, à temperatura ambiente, protegido da luz, ou por até 24 horas quando não protegido da luz.

CLORIDRATO DE ONDANSETRONA

(ver página 402)

15.5 Antidiarréico sintomático

A abordagem medicamentosa da diarreia aguda infecciosa inclui fármacos específicos (antimicrobianos) que eliminam o agente causal da doença e outros que determinam alívio de sintomas sem interferir na causa da diarreia. Os primeiros têm indicações precisas. Os sintomáticos só estão justificados em condições não-infecciosas ou quando, em adultos, é necessário diminuir o número de evacuações³³⁸. Terapêutica de grande importância em pacientes com diarreia é a reidratação oral que reduziu nitidamente a mortalidade infantil mundial³³⁹. No entanto, em países pobres, a diarreia associada à desnutrição ainda mata crianças entre seis e 12 meses porque essas não têm sistema imunitário completamente maduro, podem faltar anticorpos maternos e os alimentos complementares ao aleitamento natural podem estar contaminados. De acordo com o grau de desidratação ou a presença de vômitos, prioriza-se a reposição oral ou intravenosa de líquidos (solução de cloreto de sódio e glicose). A alimentação habitual deve ser mantida, talvez com restrição de alimentos que contenham lactose ou cafeína.

Loperamida é antidiarréico sintomático, opióide sintético mais eletivo, com indicação para tratamento de curta duração de diarreia aguda do adulto, permitindo ao paciente a manutenção de suas atividades habituais. Em diarreias crônicas sem causa definida ou quando a terapia específica não pode ser administrada, loperamida, difenoxilato e sulfato de codeína produzem melhora, igualando-se em eficácia. Ensaio clínico³⁴⁰ comparou eficácia e tolerabilidade de loperamida/simeticona (LOP/SIM), loperamida (LOP) isolada, simeticona (SIM) isolada e placebo (PBO), administrados por 48 horas a pacientes com diarreia aguda inespecífica e desconforto abdominal. A associação mostrou-se significativamente mais eficaz em abreviar o tempo entre a última diarreia e o aparecimento de fezes formadas, bem como em mais rapidamente reduzir o desconforto abdominal relacionado a gases. Poucos pacientes relataram reações adversas. Outro pequeno estudo³⁴¹ comparou loperamida com racecadotril, inibidor de uma encefalinase específica, o qual exerce atividade anti-secretora intestinal. Houve rápida e similar eficácia entre os fármacos no tratamento da diarreia aguda em adultos, associando-se loperamida a maior incidência de constipação após tratamento.

LOPERAMIDA

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.5

Apresentação

- Comprimido 2 mg.

Indicação ^{2, 4, 5, 9, 13}

- Antidiarréico sintomático usado em diarreia aguda ou crônica não específica e não complicada ou associada à doença inflamatória intestinal, em diarreia do viajante e para reduzir o volume de secreção de ileostomia.

Contra-indicações ^{2, 4, 5, 9, 13, 342}

- Hipersensibilidade à loperamida.
- Colite pseudomembranosa associada ao uso de antibióticos.
- Colite ulcerativa aguda.
- Disenteria aguda sanguinolenta.
- Pacientes em que se deve evitar constipação.
- Diarreia bacteriana, como a causada por *Salmonella* e *Shigella*.
- Crianças.

16	MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA RESPIRATÓRIO	691
16.1	Antiasmáticos	691
	brometo de ipratrópio	693
	dipropionato de beclometasona	694
	fosfato sódico de prednisolona	696
	prednisona	696
	succinato sódico de hidrocortisona	696
	sulfato de salbutamol	696
16.2	Agentes tensoativos pulmonares e outros que atuam na síndrome do desconforto respiratório em neonatos	698
	acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona	699
	beractanto	701
	alfaporactanto	701
16.3	Preparação nasal	703
	cloreto de sódio	703

Medicamentos que atuam sobre o Sistema Digestório

- Suspender o uso se a melhora clínica da diarreia aguda não ocorrer em até dois dias.
- Usar com cautela em disfunção hepática pelo risco de acúmulo (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{2, 4, 5, 9, 13}

Adultos

Diarreia aguda não específica

- 4 mg, seguidos por 2 mg após cada evacuação com fezes mal formadas até 16 mg/dia.

Diarreia crônica associada à doença inflamatória do intestino

- Inicial: o mesmo da diarreia aguda.
- Manutenção: 4-8 mg/dia, em dose única ou dividida, lentamente diminuindo até o mínimo requerido para controle dos sintomas.

Diarreia do viajante

- 4 mg, seguidos por 2 mg após cada evacuação com fezes mal formadas, até 8 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 9, 13}

- Apenas pequenas quantidades são absorvidas no trato gastrointestinal.
- Início de ação: 0,5 a 1 hora.
- Tempo para pico de concentração: 4 a 5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: urinária (30-40% em forma ativa).
- Meia-vida de eliminação: 7 a 14 horas.
- Duração de ação: até 24 horas.

Efeitos adversos ^{2, 4, 5, 9, 13}

- Comuns: hiperglicemia, cólica abdominal, constipação, distensão abdominal, reações cutâneas alérgica, vertigem, sonolência e fadiga.
- Graves: enterocolite necrosante no feto ou recém-nascido (raro) e íleo paralisado.

Interações medicamentosas ⁵

- As concentrações de loperamida podem ser aumentadas por: saquinavir, itraconazol e genfibrozila.
- Loperamida potencializa os efeitos adversos de depressores do sistema nervoso central, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos.
- Loperamida diminui as concentrações plasmáticas de saquinavir. O uso concomitante deve ser evitado, especialmente em terapia prolongada, devido à possível redução da eficácia antiviral.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 9, 13}

- Alertar para notificar se a diarreia aguda persistir por mais de dois dias e/ou ocorrer febre.
- Alertar para notificar se ocorrer constipação com náusea e vômito.
- Orientar para não utilizar se a diarreia for acompanhada por sangue ou muco nas fezes e/ou febre.
- Orientar que pode ser ingerido com estômago vazio ou cheio.
- Orientar para manter dieta e hidratação adequadas.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 13}

- Armazenar a temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, protegido da luz.

ATENÇÃO: a mudança radical de manejo na diarreia aguda de crianças, com suspensão do uso de anti-diarréicos e implementação da terapia de hidratação oral, propiciou acentuada redução da mortalidade infantil em países pobres¹⁴.

15.6 Laxativos

Laxativos objetivam carrear líquido para o lúmen intestinal, aumentar volume e amolecimento do *bolus* fecal e estimular peristaltismo intestinal. A eficácia entre diferentes representantes é similar, embora com diferentes velocidades de resposta³³⁸. Sua segurança, no entanto, é diversa. O uso deve ser esporádico, e a monoterapia é preferível. O custo deve ser considerado para sua escolha. Contrariamente ao antes afirmado, não há evidência de abuso com laxativos³⁴³. Antes de empregar laxantes, os pacientes devem ser encorajados a modificar hábitos alimentares, aumentando a ingestão de fibras e líquidos, e a fazer exercícios físicos^{343, 344}.

Glicerol é agente osmótico que pode ser usado em constipação funcional de pacientes não-responsivos a terapia de fibras e aumento de atividade física. As doses devem ser ajustadas até que o amolecimento das fezes seja obtido. A maioria dos laxativos osmóticos demora vários dias para funcionar. Os pacientes devem ser instruídos a não usá-los exageradamente pelo risco de desidratação.

Mucilóide de *Psyllium* é expansor do *bolus* fecal. Revisão sistemática encontrou adequada evidência para recomendar o uso de *Psyllium*, além de lactulose, tegaseroda e polietilenoglicol em constipação crônica³⁴⁵. Diretrizes de especialistas recomendam iniciar o tratamento da constipação com agentes expansores³⁴⁶.

Sulfato de magnésio é laxativo salino, sendo utilizado desde longa data. Tem indicação exclusiva em casos de constipação refratária a outros tratamentos. Por apresentar ação rápida, é útil em casos de constipação temporária de qualquer etiologia ou para limpeza intestinal antes de investigação radiológica, endoscópica ou pré-operatória³⁴⁷.

GLICEROL

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.6

Apresentações

- Enema 120 mg/mL.
- Supositório 72 mg.

Indicação^{2, 5, 13}

- Constipação.

Contra-indicações^{5, 13}

- Hipersensibilidade.
- Anúria bem estabelecida.
- Edema pulmonar agudo.
- Desidratação grave.
- Descompensação cardíaca grave.

Precauções^{5, 13}

- Pacientes com doença renal ou cardíaca.
- Diabetes melito.
- Anemia hemolítica.
- Não usar em presença de sangramento retal.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{5, 13, 348}

Adultos

- 1 supositório, por via retal, em dose única ou em intervalos não frequentes; ou 5 a 15 mL como enema.

Crianças abaixo de 6 anos

- 2 a 5 mL como enema.

- 1 a 1,7 g como supositório

Neonatos

- 0,5 mL/kg/dose como enema.

Administração:

- Introduzir o supositório no reto, após ser umedecido com água, e manter por 15 minutos.
- Deitar o paciente sobre o lado esquerdo ou sobre os joelhos. Inserir suavemente a haste do frasco de enema com pressão firme, com a ponta para o umbigo e apertar até que o conteúdo tenha sido quase totalmente liberado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 13}

- Absorção pobre.
- Início de ação: 15 a 30 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 30 a 45 minutos.
- Metabolismo hepático.
- Excreção renal.

Efeitos adversos ^{5, 13}

- Reações adversas ocorrem raramente após administração retal.
- Pode produzir desconforto retal, irritação retal, tenesmo, dor com câibras, ardência ou irritação local.
- Hiperemia da mucosa retal com hemorragia e liberação de muco também podem ocorrer.

Orientações aos pacientes ^{5, 13}

- Orientar para a necessidade de lavar as mãos com água e sabão antes e após o uso.
- Alertar que a evacuação deverá ocorrer entre 15 e 60 minutos após a administração.
- Orientar para o adequado armazenamento na geladeira e não no congelador.
- Orientar para o prazo máximo de uma semana de uso.
- Alertar para suspender o uso e notificar se não houver movimentos intestinais.

Aspectos farmacêuticos ¹³

- Proteger do calor. Os supositórios devem ser armazenados, preferencialmente, a temperatura abaixo de 25 °C. Congelamento deve ser evitado.

MUCILÓIDE DE *PSYLLIUM*

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.6

Apresentação

- Pó para dispersão oral 5 a 6 g.

Indicações ^{4, 5, 9}

- Constipação funcional crônica e associada a distúrbios anorretais (hemorroidas, pós-cirurgia proctológica).
- Síndrome do intestino irritável.

Contra-indicações ^{4-6, 9}

- Hipersensibilidade ao *Psyllium*.
- Impactação fecal.
- Obstrução gastrointestinal.

Precauções ^{4-6, 9}

- Atentar para reações de hipersensibilidade associadas à ingestão ou inalação.
- Tomar o produto com bastante líquido.

- Insistir na ingestão adequada de líquidos, principalmente em idosos.
- Ter cautela em pacientes com constrição e estenose esofágica, úlcera ou aderências intestinais.
- Não recomendar para crianças com menos de 6 anos de idade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{4-6, 9}

Adultos

- 3,5 g, por via oral, 1 a 3 vezes/dia (máximo de 30 g/dia), com pelo menos um copo (250 mL) de líquido.

Crianças com mais de 6 anos

- Metade da dose do adulto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 9}

- Não é absorvido no trato gastrointestinal.
- Início de ação: 12 a 24 horas.
- Pico de efeito: 2 a 3 dias.

Efeitos adversos ⁴⁻⁹

- Distensão abdominal, cólica, flatulência, obstrução intestinal ou esofágica e impação fecal (devido a ingestão insuficiente de líquidos).
- Reações alérgicas como broncoespasmo, rinoconjuntivite e anafilaxia (rara).

Interações medicamentosas ⁵

- Pode haver diminuição de efeito de: carbamazepina, varfarina, digitálicos, diuréticos retentores de potássio, salicilatos, tetraciclina, nitrofurantoina.
- O efeito de: agentes antidiabéticos pode ser aumentado.

Orientações aos pacientes ⁴⁻⁹

- Orientar para misturar o pó com, pelo menos, 250 mL de água ou suco de fruta e ingerir imediatamente.
- Orientar para a ingestão de, pelo menos, 6-8 copos de líquido a cada dia, para auxiliar a evacuação.
- Orientar para respeitar intervalos de pelo menos 2 horas antes ou após a administração de outros medicamentos.
- Orientar para não ingerir imediatamente antes de dormir.

Aspectos farmacêuticos ³⁴⁹

- Armazenar a temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- O nome *Psyllium* é comumente utilizado na literatura para designar as espécies *Plantago afra* L. (*Plantago Psyllium* L.) e *P. indica* L. (*P. arenaria* Waldstein & Kitaibel), incluídas na Farmacopéia Portuguesa (farmacógeno: sementes)¹⁴ e que são as mais estudadas do gênero *Plantago*. Outras espécies deste gênero podem também conter mucilagens, mas em teor e composição distintos ou não investigados e não tiveram seu uso terapêutico validado.

SULFATO DE MAGNÉSIO

(ver página 481)

15.7 Outros

Lactulose tem uso restrito em encefalopatia hepática. Sua eficácia depende da quantidade do fármaco que permanece na luz intestinal. Por exemplo, em condições habituais lactulose não é absorvida no intestino delgado e, chegando ao cólon, sofre metabolismo pelas bactérias existentes na luz intestinal, dando origem a ácidos graxos de cadeias curtas. Esses podem ser absorvidos ou não, quando então exercem sua própria atividade osmótica. A queda do pH fecal induzida por lactulose retém amônia na luz intestinal. Este fato, associado ao aumento do trânsito intestinal, determina significativa redução da amônia circulante, motivando a prescrição de lactulose no tratamento de pacientes com

encefalopatia hepática. No entanto, essa terapia associada a dietas restritas em proteínas necessita de mais ensaios clínicos controlados para definir sua real eficácia³⁵⁰. Estudo randomizado e duplo-cego³⁵¹ comparou lactulose e sorbitol no tratamento de constipação crônica em homens (entre 65 a 86 anos) atendidos em ambulatorios. Ambos foram igualmente eficazes (o número médio de evacuações por semana foi 6,71 com sorbitol e 7,02 com lactulose), não tendo havido diferença na preferência dos pacientes em relação a um ou outro medicamento. O custo do sorbitol correspondeu a aproximadamente um sexto (ou menos) daquele da lactulose.

Sulfassalazina é usada em tratamento e manutenção da remissão de colite ulcerativa e doença de Crohn ativa.

LACTULOSE

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2006: item 15.7

Apresentação

- Solução oral 667 mg/mL.

Indicações^{2, 4, 5, 9, 13}

- Agente coadjuvante em prevenção e tratamento de encefalopatia porto-sistêmica, incluindo pré-coma e coma hepáticos.

Contra-indicações^{2, 4, 5, 9, 13}

- Hipersensibilidade à lactulose.
- Galactosemia.
- Pacientes em dieta com restrição de galactose.
- Obstrução intestinal.

Precauções^{2, 4, 5, 9, 13}

- Em pacientes com diabetes melito e intolerância à lactose.
- Se a dose inicial causar diarreia, reduzir imediatamente; descontinuar se a diarreia persistir.
- Monitorar as concentrações séricas de eletrólitos, quando usado por mais de seis meses ou em pacientes predispostos a anormalidades eletrolíticas, como idosos.
- Pacientes em uso concomitante de anti-infecciosos devem ser monitorados para possível inadequação da resposta à lactulose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{2, 4, 5, 9, 13}

Adultos e crianças

Tratamento de encefalopatia hepática

- 20 a 30 g (30 a 45 mL), por via oral, a cada 1 a 2 horas para induzir rápida diarreia; após reduzir dose para 60 a 100 mg/dia, a fim de produzir 2 a 3 evacuações com fezes moles por dia.

Prevenção de encefalopatia hepática

- 15 a 30 mL/dia, aumentando para 60 mL/dia, em 1 a 2 doses.

Administração

- Diluir a lactulose em água, usualmente 60 a 120 mL, para administração por sonda gástrica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{2, 4, 5, 9, 13}

- Pouco absorvido (menos que 3% da dose).
- Tempo para início de ação: 24 a 48 horas.
- Lactulose não absorvida é metabolizada pelas bactérias do cólon, formando ácido lático e ácido acético.

- Lactulose absorvida não é metabolizada, sendo excretada inalterada na urina em até 24 horas.

Efeitos adversos ^{2, 4, 5}

- Comuns: flatulência, diarreia excessiva, cólica, desconforto abdominal, vômito, náusea, câibras.
- Graves: hipernatremia e hipocalemia.

Interações medicamentosas ⁵

- Aumenta o efeito de anticoagulantes orais. Monitorar o tempo de protrombina e, se necessário, ajustar a dose do anticoagulante.
- Diminui o efeito da neomicina, laxativos e antiácidos.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 5, 9, 13}

- Orientar que a solução pode ser misturada com suco de fruta, água ou leite para melhorar o sabor.
- Orientar que pode ser necessário aguardar de 1 a 3 dias para obtenção de melhora clínica.
- Orientar para ingerir com 250 mL de líquido e, pelo menos, 6 a 8 copos de líquido por dia, para auxiliar o amolecimento das fezes.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 13}

- Conservar em temperatura ambiente (15 a 30 °C) para reduzir a viscosidade. Descartar a solução de estiver opaca ou muito escura. Proteger do congelamento.

SULFASSALAZINA

(ver página 146)

16 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA RESPIRATÓRIO

Lenita Wannmacher

16.1 Antiasmáticos

Antiasmáticos são medicamentos diversificados que intentam o controle da asma brônquica. São usados em crise de asma para minimizar sintomas e melhorar função respiratória e, fora da crise, para prevenir exacerbações e recorrência das crises. Com o tratamento, os pacientes tornam-se produtivos, reassumem sua qualidade de vida e readquirem função pulmonar próxima do normal³⁵². A escolha dos medicamentos relaciona-se com o tipo de asma apresentado pelo paciente (asma leve intermitente ou persistente, asma moderada intermitente ou persistente, asma grave e asma aguda), as expectativas e objetivos individuais dos pacientes em relação à doença e o grau de comprometimento da função pulmonar. É necessário balancear efeitos adversos potenciais e a inconveniência de usar cronicamente medicamentos com o controle desejado. As duas grandes classes de antiasmáticos são broncodilatadores e antiinflamatórios.

Dentre os primeiros, encontram-se agonistas beta-2 adrenérgicos e brome-to de ipratrópio. Agonistas beta-2 de ação intermediária podem ser usados em monoterapia, exclusivamente durante as crises de asma leve intermitente. Revisão sistemática Cochrane concluiu que não há vantagens com uso contínuo³⁵³. São também associados a outros medicamentos nas crises dos outros tipos de asma. Agonistas beta-2 de longa ação só devem ser usados em pacientes não-responsivos à terapia inicial, junto com doses baixas a moderadas de corticóides de inalação. Existe preocupação com o papel dos agonistas de longa ação, tendo em vista os resultados de um estudo³⁵⁴ e metanálise³⁵⁵ que mostraram aumento de exacerbações e mortes em pacientes que tomavam salmeterol e formoterol. Não houve aumento das taxas de morte em subgrupo de pacientes com concomitante uso de corticóides inalados³⁵⁶.

Os segundos compreendem diferentes corticosteróides, geralmente os mais eficazes agentes para tratamento regular da asma crônica em adultos³⁵². Dá-se preferência aos de inalação pela rapidez de chegada ao sítio-alvo e a menor incidência de efeitos adversos sistêmicos. Na maioria dos casos, doses baixas a moderadas são eficazes³⁵⁷. Em asma grave, exigem-se doses maiores. Os dois fármacos mais comumente empregados – beclometasona e budesonida – mostram efeitos equivalentes com a mesma dose e fluticasona, com metade da dose, mostra discreto benefício e mais alta incidência de rouquidão³⁵⁸. Em pacientes com rinite coexistente, a combinação de corticóide inalado e esteróide nasal determina melhor controle da asma³⁵⁹. Em crianças, corticosteróides de inalação, embora seguros nas doses recomendadas, podem causar supressão adrenal com concentrações mais altas³⁶⁰.

Ipratrópio é agente anticolinérgico que atua em receptores muscarínicos brônquicos, produzindo broncodilatação. É medicamento adjuvante em asma brônquica. O ipratrópio, associado a simpaticomimético, é atualmente considerado primeira escolha no tratamento de crises graves de asma em crianças e adultos, tendo eficácia evidenciada em vários estudos³⁶¹⁻³⁶⁶. Em revisão Cochrane³⁶⁷ demonstrou-se que, em crianças, a adição de dose única de anticolinérgico a beta-2 agonistas não reduz a taxa de hospitalização, apesar de melhorar significativamente a função pulmonar entre 60 e 120 minutos após a

administração. Já a adição de múltiplas doses de anticolinérgicos aos simpaticomiméticos reduziu em 25% o risco de admissão hospitalar de crianças com asma grave, necessitando-se tratar 12 delas para evitar uma admissão, ou apenas sete nos casos mais graves. Em crianças com manifestações extremamente graves, a ausência de benefício da associação foi atribuída à dificuldade de acesso ao tecido-alvo³⁶⁸. Em adultos com asma aguda, melhora da função pulmonar (aumento absoluto do VEF1 e do pico expiratório máximo absoluto) foi demonstrada em outra revisão que englobou dez estudos³⁶⁴. Revisão Cochrane de 13 estudos comparativos com placebo e de nove ensaios comparando a associação do antimuscarínico a agonista beta-2 *versus* agonista beta-2 isolado concluiu que a adição rotineira do antimuscarínico à terapia usual não tem justificativa, o que não significa que determinados pacientes se beneficiem dessa adição³⁶⁹. Em outra revisão Cochrane³⁷⁰ mostrou-se que o anticolinérgico teve discreto benefício na asma crônica de crianças, sendo as evidências insuficientes para fundamentar tal uso.

Beclometasona é corticóide usado por via respiratória, supostamente com menores efeitos sistêmicos. Está indicado no tratamento de manutenção da asma moderada. Não deve ser usado nas crises. Na asma persistente, leve e moderada, recomendam-se doses baixas de corticóide^{371, 372}. Atualmente acredita-se que o uso em crianças não determina déficit permanente na estatura e no desenvolvimento físico. No entanto, doses mais altas podem causar supressão adrenal com os efeitos adversos conseqüentes³⁶⁰.

Hidrocortisona é corticóide sistêmico de curta ação que pode ser dado em altas doses nas primeiras 24 a 48 horas de uma crise de asma grave. Revisão sistemática³⁷³ subsidia a indicação deste corticóide sistêmico que promove alívio sintomático, melhora indicadores espirométricos, permite uso de menores quantidades de simpaticomimético, diminui o tempo de permanência na emergência, reduz número de internações e freqüência de retorno à emergência. Revisão sistemática³⁷⁴ de dez estudos controlados por placebo mostrou que uso de corticóide sistêmico na primeira hora de atendimento na emergência diminuiu significativamente a taxa de admissão hospitalar, com NNT de oito pacientes, sendo o benefício mais pronunciado nos pacientes sem corticoterapia prévia e naqueles com asma mais grave. Mais recentemente demonstrou-se que corticoterapia oral em crianças foi particularmente eficaz em asma aguda, possivelmente prescindindo-se da administração intravenosa de hidrocortisona. Não houve diferenças entre doses altas e baixas de corticosteróides no manejo inicial de asma aguda que exige hospitalização em adultos³⁷⁵.

Prednisolona, em forma líquida, é alternativa para tratamento em crianças, já que só existe forma sólida de prednisona.

Prednisona é corticóide sistêmico de ação intermediária que propicia administração diária matinal ou em dias alternados, com menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Tem indicação em pacientes refratários a corticóides de inalação. Outra possibilidade é iniciar prontamente com corticóides sistêmicos, especialmente frente a sinais de deterioração espirométrica ou clínica. Visando evitar efeitos adversos, planeja-se o uso de doses supressivas plenas por poucos dias, passando à manutenção com doses altas de corticóide por inalação. Pode ser administrada em asma aguda, mostrando igual eficácia à dos corticóides intravenosos. Revisão sistemática³⁷³ de doze estudos controlados por placebo mostrou que uso de corticóide sistêmico na primeira hora de atendimento na emergência diminuiu significativamente a taxa de admissão hospitalar, com NNT de oito pacientes, sendo o benefício mais pronunciado nos pacientes sem corticoterapia prévia e naqueles com asma mais grave. Terapia oral em crianças foi particularmente eficaz³⁷⁶.

Salbutamol é broncodilatador com definida eficácia quando usado por via respiratória, quer sob forma de aerossol ou como solução para inalação. Por ser adrenérgico beta-2 seletivo, teoricamente não induz estimulação cardíaca, desde que os intervalos entre administrações sejam corretamente observados. Constitui, bem como os demais agonistas simpaticomiméticos beta-2 por inalação, a primeira opção para alívio de crises instaladas em todos os estágios da asma, por ter rápido início de ação (até 30 minutos). Uso para alívio de crise de dispnéia ou tosse é a única terapia recomendada para casos de asma leve intermitente^{371, 377}. Nestes casos, os representantes mais indicados têm duração de ação intermediária e eficácia similar³⁷⁸. A avaliação da associação de ipratrópio a salbutamol *versus* salbutamol sozinho em exacerbação de asma leve e moderada em crianças mostrou que os parâmetros de função respiratória foram melhores com a associação³⁷⁹.

BROMETO DE IPRATRÓPIO

Maurício Fábio Gomes

Na Renome 2006: item 16.1

Apresentações

- Solução de inalação 0,25 mg/mL.
- Aerossol 0,02 mg/dose.

Indicações^{1, 2, 5, 6}

- Broncodilatador coadjuvante de simpaticomiméticos beta-2 em crises de asma brônquica (principalmente se desencadeada por fatores emocionais) e em exacerbação aguda de asma, quando oxigênio e agonistas beta-2 não foram suficientes para melhorar a crise.
- Controle de crises de broncoespasmo em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Contra-indicações⁴⁻⁶

- Hipersensibilidade a ipratrópio, atropina e seus derivados ou a qualquer componente das formulações.
- A forma de aerossol é contra-indicada em pacientes com hipersensibilidade a lecitina de soja ou alimentos relacionados (ex. soja e amendoim).

Precauções^{1, 2, 5}

- Não usar em tratamento inicial de broncoespasmo agudo.
- Usar com cautela em pacientes com: hipertrofia prostática benigna, obstrução do colo vesical, glaucoma de ângulo estreito e miastenia grave.
- Há risco de broncoespasmo paradoxal na primeira aplicação.
- Crianças com menos de 12 anos não devem receber inalação por pó.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{1, 2, 5, 6, 380}

Adultos

- Solução inalante em asma aguda: nebulizar 0,50 mg, repetida se necessário.
- Solução inalante em DPOC: 0,25 a 0,50 mg, 3 ou 4 vezes ao dia.
- Aerossol: 0,40 mg (2 jatos), 4 vezes ao dia; máximo de 12 inalações em 24 horas.

Crianças com menos de 5 anos

- Solução inalante em asma aguda: 0,125 a 0,25 mg, até o máximo de 1,0 mg por dia, divididos em 3 doses, a intervalos de 6 ou 8 horas.
- Aerossol: 0,20 mg (1 jato), 3 vezes ao dia, a intervalos de 6 ou 8 horas.

Crianças de 6 a 12 anos

- Solução inalante em asma aguda: 0,25 mg, até o máximo de 1mg por dia, divididos em 3 doses, a intervalos de 6 ou 8 horas.
- Aerossol: 0,20 a 0,40 mg (1 a 2 jatos), 3 vezes ao dia, até 6 inalações em 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 5}

- Em asma, a resposta inicial após inalação se dá em 1 a 3 minutos e o pico é alcançado em 1,5 a 2 horas. A duração de efeito está em torno de 4 horas.
- Em DPOC, a resposta ao aerossol se inicia em 30 a 60 minutos e dura 3 a 6 horas.
- A absorção sistêmica é mínima. Após inalação, 15% da dose atingem vias aéreas de pequeno calibre. O metabolismo do que foi absorvido se dá no fígado, sendo a excreção fecal, com meia-vida de eliminação entre 2 e 4 horas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Boca seca, gosto anormal ou amargo na boca, náuseas, constipação, cefaléia, taquicardia, fibrilação atrial, retenção urinária (efeitos anticolinérgicos).
- Congestão nasal, mucosa nasal seca.
- Reações alérgicas: angioedema, broncoespasmo, urticária, anafilaxia, edema orofaríngeo (raro).

Orientações ao paciente ³⁸¹

- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e de espaçadores.
- Alertar para a possibilidade de surgirem distúrbios urinários ou visuais durante o uso de ipratrópio.
- Orientar que este medicamento somente deve ser usado em terapia conjunta com outros broncodilatadores. O uso isolado do ipratrópio não traz benefícios terapêuticos na asma ou DPOC.
- Alertar para evitar contato do medicamento com os olhos. Caso isto ocorra acidentalmente, lavar imediatamente os olhos com água fria em abundância.
- Reforçar para a utilização somente depois que o paciente ou seu cuidador dominarem completamente a técnica de aplicação.
- Orientar para lavar periodicamente (2 a 3 vezes por semana) com água morna e sabão neutro, tanto o bocal do inalador em aerossol, como o espaçador (quando houver).
- Orientar para lavar a máscara do nebulizador a cada vez após uso.
- Orientar para a utilização do aerossol em crianças: deve ser feita sempre com a ajuda de um adulto; durante o uso da solução para nebulização, a criança deve ser estreitamente monitorizada, mesmo em se tratando de crianças maiores.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- A solução de brometo de ipratrópio deve ser conservada à temperatura ambiente, preferencialmente em torno de 25 °C, e protegidas da luz. Soluções de brometo de ipratrópio que contiverem cloreto de benzalcônio como conservante não devem ser misturadas a cromoglicato dissódico.

DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 16.1**Apresentação**

- Pó, solução inalante ou aerossol 50 microgramas/dose e 200 microgramas/dose.

Indicações ^{1, 2, 5}

- Asma (broncoespasmo) crônica: leve intermitente e persistente, e moderada.

Contra-indicações ^{4, 5}

- Asma aguda.
- Hipersensibilidade a beclometasona e constituintes das formulações.

Precauções ^{1, 2, 4, 5}

- Cautela em pacientes com tuberculose ativa ou latente; glaucoma; hipotireoidismo; osteoporose; cirrose; infecções virais (varicela, sarampo, herpes simples ocular), fúngicas e bacterianas.
- Cautela em pacientes recebendo corticoterapia sistêmica.
- Crianças com menos de 12 anos não devem receber inalação por pó.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Crianças cujas mães utilizaram doses substanciais de beclometasona durante a gravidez devem ser monitoradas no pós-parto para sinais de hipoadrenalismo.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}

Adultos

Asma leve

- 200 microgramas (aerossol), por via respiratória, a cada 6-12 horas.

Asma moderada

- 200-400 microgramas (aerossol), por via respiratória, a cada 6-12 horas.

Crianças

Asma leve

- 50 a 100 microgramas (aerossol), por via respiratória, a cada 12 horas.
- Não se recomenda uso de doses mais altas em crianças.

Administração

- A demonstração da técnica de uso é necessária.
- Agitar o frasco antes da administração. O bocal é colocado a 3 a 4 cm dos lábios; o paciente expira profundamente; o jato do aerossol é emitido no início da inspiração, mantendo a boca aberta; e a respiração é sustentada por 10 segundos, permitindo que as partículas progridam até os bronquíolos terminais.
- Considerar o uso de espaçador para crianças com menos de 8 anos de idade.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Absorção rápida por pulmões e trato gastrointestinal.
- Cerca de 61 a 90% da dose que chega ao pulmão alcança a circulação sistêmica.
- A porção da dose que é absorvida no trato gastrointestinal alcança minimamente a circulação sistêmica, devido ao efeito de primeira passagem pelo fígado.
- Quando administrada sem espaçador, somente 10 a 25% da dose da formulação em aerossol são depositados nas vias aéreas.
- A resposta inicial ao tratamento da asma se dá em 1 a 4 semanas.
- A maior parte da beclometasona absorvida sistemicamente é excretada nas fezes.
- Meia-vida de eliminação: 3 horas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Candidíase orofaríngea; tosse e rouquidão (usualmente em altas doses).
- Supressão adrenal (com uso de altas doses).
- Broncoespasmo paradoxal (pode requerer interrupção e terapia alternativa).
- Urticária, erupções cutâneas, angioedema.
- Ansiedade, distúrbios do sono, mudanças comportamentais, enxaqueca.

Interações medicamentosas ⁴

- É incomum a ocorrência de interações medicamentosas significantes em doses usuais de corticosteróides inalados. O uso de agonistas beta-2 adrenérgicos em doses fixas melhora a resposta ao corticóide inalatório.

Orientações ao paciente ⁴

- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e de espaçadores.
- Alertar que o enxágüe bucal após administração e o uso de espaçador reduzem o risco de candidíase oral, rouquidão e disfonia.
- Alertar que o uso de espaçador nas formas aerossol favorece a ação do medicamento e reduz efeitos adversos.
- Orientar para não interromper o uso abruptamente, devido aos riscos de efeitos adversos importantes.
- Orientar para notificar a falta de resposta ao tratamento, para possível ajuste de dose.
- Orientar para a realização periódica de manutenção e limpeza dos artefatos.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Estocar as formas aerossol a temperaturas entre 15 e 30 °C, sendo 25 °C a temperatura ótima. Há risco de explosão do frasco aerossol quando exposto a temperaturas acima de 50 °C.
- Orientação e treinamento adequado de uso, manutenção e limpeza das formas inalatórias de beclometasona devem ser dados no momento da dispensação.
- As cápsulas com pó de beclometasona devem ser estocadas em frascos bem fechados, a temperaturas entre 15 e 30 °C e protegidas da umidade. O frasco deve ser aberto e a cápsula inserida no dispensador somente no momento do uso.
- Valores laboratoriais de glicose sérica ou urinária, leucograma e osteocalcina sérica podem ser modificados pelo uso de corticosteróides inalados.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

(ver página 129)

PREDNISONA

(ver página 133)

SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA

(ver página 135)

SULFATO DE SALBUTAMOL

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2006: item 16.1

Apresentações

- Aerossol 100 microgramas/dose.
- Solução inalante 5 mg/mL.
- Solução injetável 0,5 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 4, 6, 382-384}

- Asma (broncoespasmo) aguda.
- Asma (broncoespasmo) crônica: leve intermitente e leve persistente, moderada e grave.

- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Contra-indicações ^{2, 4, 5, 381}

- Hipersensibilidade ao sulfato de salbutamol ou aos seus componentes.

Precauções ^{1, 2, 5}

- Em pacientes com: epilepsia; hipertireoidismo; doenças cardiovasculares (cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, arritmias, suscetibilidade a prolongamento do intervalo QT, hipertensão arterial não controlada); diabetes melito (risco de cetoacidose); hipocalcemia (pode ocorrer agravamento da hipocalcemia).
- Não diluir em água destilada porque esta pode desencadear broncoconstrição.
- Em gestantes, uso injetável traz potenciais riscos cardiovasculares.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{5, 6, 382-384}

Adultos

Asma aguda

- 250 a 500 microgramas, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 4 horas, enquanto durar a crise; ou 100-200 microgramas, por via intravenosa (injeção lenta ou infusão a 5 microgramas/minuto), repetida a cada 15 minutos, até 2 vezes, se necessário.
- 250 microgramas (0,5 mL ou 10 gotas) de solução inalante, diluídos em 2,5 mL de salina normal, por via respiratória, repetidos a cada 20 a 30 minutos, até a obtenção de melhora.

Asma leve intermitente ou persistente

- 100 a 200 microgramas (1 a 2 jatos do aerossol), por via respiratória, por demanda ou a cada 4 a 6 horas ou 250 microgramas (solução inalante), por via respiratória, diluídos em 2,5 mL de salina normal, por demanda ou a cada 4 a 6 horas.

Asma moderada

- Nebulização de sulfato de salbutamol 2,5 mg combinado com brometo de ipratrópio 0,5 mg, diluídos em 3 mL de salina normal, por 5 a 15 minutos; seguida da mesma dose de sulfato de salbutamol, dada em 2 vezes, a cada 20 minutos.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

- Nebulização com 2,5 a 5 mg (10 a 20 gotas) de sulfato de salbutamol combinados com 0,5 mg (40 gotas) de brometo de ipratrópio, diluídos em 3 mL de salina normal, por 5 a 15 minutos, a cada 6 horas.

Crianças

Asma aguda

- 3 a 5 microgramas/kg, por vias subcutânea ou intramuscular, a cada 12 horas.
- 250 microgramas/kg de solução inalante, diluídos em 3 mL de salina estéril, por via respiratória, repetidos a cada 20-30 minutos, até a melhora do quadro.

Asma leve intermitente ou persistente

- Crianças acima de 4 anos: 100 a 200 microgramas (1 a 2 jatos do aerossol), por via respiratória, por demanda ou a cada 4-6 horas ou 250 microgramas (solução inalante), por via respiratória, diluídos em 2,5 mL de salina normal, por demanda ou a cada 4 a 6 horas.
- Crianças com menos de 4 anos: 100 a 150 microgramas de solução inalante, diluídos em 3 mL de salina estéril, a cada 4 a 6 horas.

Asma moderada

- Nebulização com sulfato de salbutamol 0,15 mg/kg combinado com brometo de ipratrópio 0,25 mg, diluídos em 3 mL de salina normal, por 5 a

15 minutos; seguida da mesma dose de sulfato de salbutamol, dada em 2 vezes, a cada 20 minutos.

17	MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE OS SISTEMAS ENDÓCRINO E REPRODUTOR	707
17.1	Análogo de hormônio hipofisário.....	707
	acetato de leuprorrelina	707
17.2	Hormônio tireoidiano, medicamentos antitireoidianos e adjuvantes	707
	cloridrato de propranolol	708
	iodo + iodeto de potássio	709
	levotiroxina sódica	710
	propiltiouracila	712
17.3	Insulinas e antidiabéticos orais.....	713
	cloridrato de metformina	716
	glibenclamida	717
	gliclazida	719
	insulina humana NPH e insulina humana regular. . .	720
17.4	Hormônios sexuais, antagonistas e medicamentos relacionados	722
17.4.1	Estrógenos	722
	estrogênios conjugados.....	723
	estriol	724
17.4.2	Progestógeno.....	725
	acetato de medroxiprogesterona	726
17.4.3	Androgênio	727
	cipionato de testosterona	728
17.4.4	Contraceptivos hormonais orais	729
	etinilestradiol + levonorgestrel.....	731
	levonorgestrel	733
	noretisterona	734
17.4.5	Contraceptivos hormonais injetáveis	735
	acetato de medroxiprogesterona	736
	enantato de noretisterona + valerato de estradiol	736
17.4.6	Indutores de ovulação	738
	citrato de clomifeno	738
17.4.7	Medicamentos que atuam na contratilidade uterina	740
	maleato de ergometrina	741
	nifedipino.....	742
	ocitocina.....	743
17.4.8	Fármaco usado para bloqueio da lactação .	745
	cabergolina	745

Asma grave

- Crianças acima de 18 meses: dose de 2,5 mg de salbutamol por solução inalante, repetida até 4 vezes ao dia, podendo ser aumentada até 5 mg.
- Avaliação médica da efetividade é absolutamente necessária, uma vez que tratamento alternativo pode vir a ser considerado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Absorção ocorre por via oral ou respiratória.
- Latência por via respiratória: até 5 minutos.
- Duração de efeito por via respiratória: 4 a 6 horas.

Efeitos adversos ⁵

- Palpitações por taquicardia secundária a vasodilatação.
- Hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperglicemia.
- Tremor, principalmente nas mãos (20%), é o efeito adverso mais freqüente.
- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (raramente).

Interações medicamentosas ⁵

- Inibidores da monoamino oxidase (MAO) aumentam o risco de taquicardia, agitação e hipomania. Monitorar o paciente para efeitos adversos, até duas semanas depois da suspensão do inibidor da MAO.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem reduzir a eficácia de ambos os fármacos. Evitar uso concomitante, especialmente em pacientes com asma grave ou DPOC.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e de espaçadores.
- Explicar que o inalador deve ser agitado antes do uso e conectado ao espaçador, quando necessário; guardar o inalador à temperatura ambiente, evitando calor excessivo ou proximidade com fogo, sob risco de explosão; não perfurar o inalador. Semanalmente lavar muito bem o bocal do inalador e o espaçador com detergente neutro e deixados para secar naturalmente. Alertar para cuidado com os olhos durante a utilização.
- Orientar, para usos ocasionais do inalador, para o armazenamento na geladeira com o bocal bem fechado, e trazido à temperatura ambiente para o uso.
- Alertar para a necessidade de reservar o uso da nebulização a hospitais ou ambulatórios. Utilizar em casa apenas se houver pessoa capacitada e treinada para diluição correta do medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6, 381}

- O aerossol sem clorofluorcarbono como propelente deve ser estocado em temperaturas entre 15 e 25 °C, livre de umidade; não expor o inalador de sulfato de salbutamol a altas temperaturas (aproximadamente 50 °C).
- A solução inalante deve ser estocada entre 2 e 25 °C; manter livre de luz direta.
- A solução injetável de sulfato de salbutamol deve ser estocada a temperaturas entre 15 e 30 °C e protegida da luz.
- A solução para infusão deve ser preparada a partir da diluição de uma ampola (0,5 mg/mL) de sulfato de salbutamol em 500 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%, permanecendo estável por 24 horas em temperatura ambiente.
- O sulfato de salbutamol é incompatível com ampicilina sódica, dimenidrinato e pantoprazol sódico.

16.2 Agentes tensoativos pulmonares e outros que atuam na síndrome do desconforto respiratório em neonatos

Em gestantes com risco de interrupção prematura da gravidez, havendo previsão de risco de desenvolvimento da síndrome de angústia respiratória do recém-nascido, recomenda-se preveni-la pela administração materna de corti-

cóides, da 24.^a a 34.^a semanas da gravidez¹. Esses aceleram a produção de surfactante pulmonar pelos pneumócitos fetais, efeito que apresenta período de latência e não perdura por mais de uma semana. Betametasona, hidrocortisona e dexametasona se mostraram igualmente eficazes nesta condição².

Betametasona, em administração antenatal, tem sido usada em gestantes sob risco de parto prematuro. Administração antenatal de betametasona (24 mg), dexametasona (24 mg) ou hidrocortisona (2 g) a gestantes em risco de parto prematuro associou-se a significativa redução de mortalidade, doença de membrana hialina, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, admissões em UTI neonatal e infecções sistêmicas nas primeiras 48 horas de vida de prematuros. O tratamento não aumentou risco de morte materna, corioamnionite ou sepse puerperal. Os corticóides neonatais mostraram-se eficazes em mulheres com ruptura prematura de membranas e hipertensão gestacional. Dose única de corticóide, dada sete dias antes do parto, não se associou a efeitos adversos maternos e fetais³⁸⁶. Diretrizes do *National Institutes of Health* (NIH)³⁸⁷ recomendam que em todas as gestantes entre 24 e 34 semanas de gravidez com risco de parto prematuro no período de sete dias, deve-se considerar tratamento antenatal com curso único de corticosteróide. Um dos questionamentos atuais é se múltiplas doses de corticóides são mais eficazes que dose única nesta condição. Em revisão³⁸⁸ de três ensaios, cursos múltiplos antenatais de corticosteróides reduziram a gravidade da síndrome de angústia respiratória, com menos recém-nascidos necessitando de surfactante em relação aos do grupo placebo. No entanto, os autores recomendam mais estudos para consolidar evidências de definido benefício. Betametasona foi comparada a dexametasona em ensaio clínico controlado³⁸⁹ que demonstrou não haver diferença entre elas quanto a mortalidade e morbidade perinatal em prematuros. Somente risco de hemorragia intraventricular foi significativamente reduzido em neonatos que receberam dexametasona ($P = 0,02$; NNT = 9). Corticosteróide também está indicado em ruptura prematura de membranas. Em metanálise³⁹⁰ de 15 ensaios clínicos, a administração de betametasona reduziu os riscos de angústia respiratória, hemorragia intraventricular e enterocolite necrosante. Não houve aumento do risco de infecção materna ou do neonato. A duração da ruptura não alterou estes desfechos.

Beactanto e alfaproractanto, respectivamente extratos de pulmão bovino ou suíno, são utilizados em profilaxia e tratamento da síndrome do desconforto respiratório de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (inferior a 1.500 g). Estudos comparativos demonstram melhora precoce dos sintomas e evolução mais favorável quanto à necessidade de apoio ventilatório. Também diminui a mortalidade devida a essa condição. Tanto o derivado sintético quanto o natural são eficazes nesta condição, embora melhores desfechos tenham sido associados ao extrato natural³⁹¹.

ACETATO DE BETAMETASONA + FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2006: item 16.2

Apresentação

- Suspensão injetável (3 mg + 3 mg)/mL.

Indicações^{5, 6}

- Prevenção de risco de desenvolvimento da síndrome de angústia respiratória do recém-nascido em gestantes com risco de interrupção prematura da gra-

Medicamentos que atuam sobre o Sistema Respiratório

vidéz entre 24 e 34 semanas de gravidez e em gestantes com ruptura precoce de membranas (idade gestacional menor que 32 semanas).

- Prevenção de complicações no neonato.
- Morte neonatal.
- Síndrome de angústia respiratória.
- Hemorragia intraventricular.
- Enterocolite necrosante.

Contra-indicações^{5, 6}

- Hipersensibilidade a betametasona ou outros corticosteróides.
- Micoses sistêmicas.

Precauções^{5, 6}

- Cursos repetidos de betametasona antes do parto expõem a maior risco de corioamnionite, endometrite, sepse e morte neonatal.
- Cautela em pacientes com pré-eclâmpsia, hipertensão arterial sistêmica, síndrome de Cushing, supressão adrenocortical, diverticulite, colite ulcerativa, hiperglicemia, hipotireoidismo, osteoporose, úlcera péptica, miastenia grave, tendências psicóticas, insuficiência renal, herpes simples ocular e infecções sistêmicas não tratadas.
- Pode suprimir o sistema imunitário, predispondo a infecções.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração⁵

Gestantes

- Administrar 2 doses de 12 mg de betametasona (acetato + fosfato dissódico) por via intramuscular a cada 24 horas (1 curso), entre a 24^a e a 34^a semanas da gravidez. O efeito ótimo ocorre em 24 horas e permanece por 7 dias. A administração da mesma dose feita 24 horas antes do parto pode ainda trazer algum benefício. Entretanto, doses adicionais repetidas semanalmente não são recomendadas, além do primeiro curso.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6}

- A betametasona absorvida do local da aplicação intramuscular é rapidamente distribuída a todos os tecidos corporais. Atravessa a barreira placentária e é distribuída em pequenas quantidades no leite materno.
- É metabolizada principalmente no fígado e excretada pelos rins, com meia-vida de cerca de 60 horas.

Efeitos adversos^{5, 392}

- Dose única antenatal entre a 24^a e a 34^a semana não se associa a efeitos adversos maternos e fetais.
- Somente doses altas, ou repetidas, dadas à gestante são capazes de induzir insuficiência adrenal reversível no recém-nascido.

Interações medicamentosas⁵

- Aumento de efeito de betametasona (por redução do metabolismo) pode ocorrer por: eritromicina, diltiazem, itraconazol, cetoconazol, quinidina, verapamil.
- Pode haver redução de efeito de betametasona por: fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina.
- Betametasona diminui a eficácia de salicilatos.
- Betametasona aumenta o risco de ruptura de tendões associado ao uso de fluoroquinolonas.

Orientações aos pacientes^{4, 5}

- Orientar para evitar imunizações sem consulta prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de infecções.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Armazenar a suspensão a temperaturas entre 2 e 25 °C.
- Proteger da luz.

- Pode ser misturada com solução injetável de lidocaína 1 ou 2% (livre de parabenos).
- Não injetar por via intravenosa.

BERACTANTO

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2006: item 16.2

Apresentação

- Suspensão 25 mg/mL.

Indicação ^{2, 5, 6}

- Profilaxia e tratamento da síndrome do desconforto respiratório (doença da membrana hialina) em neonatos e prematuros.

Precauções ⁵

- Uso exclusivo intratraqueal.
- Monitorização contínua para evitar hiperoxemia induzida pela melhora rápida da concentração de oxigênio arterial.
- Beractanto deve ser utilizado com cautela em crianças nascidas com malformações congênicas importantes, ou com hemorragia intraventricular de graus III ou IV.

Esquemas de administração ^{4, 5}

Neonatos

- O equivalente a 100 mg/kg de fosfolipídios (4 mL de suspensão), por via intratraqueal, até 15 minutos após o nascimento.
- Doses adicionais podem ser administradas nas próximas 48 horas, a intervalos de 6 horas.
- A instilação intratraqueal deve ser feita lentamente, durante pelo menos 15 a 20 minutos.
- Seguir técnica de administração do protocolo clínico desenvolvido ou adotado pelo serviço.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Não há absorção sistêmica de beractanto.
- Resposta inicial ocorre em até 30 minutos.
- O pico de resposta é alcançado em 3 a 4 horas.
- Duração de ação do beractanto está entre 48 e 72 horas.
- Doses múltiplas podem ser necessárias em pacientes que não apresentarem melhora sustentável.

Efeitos adversos ^{5, 6}

- Bradicardia transitória (12%).
- Dessaturação de oxigênio sanguíneo (10%).
- Bloqueio do tubo endotraqueal (inferior a 1%), aumento de risco de hemorragia pulmonar.
- Diminuição da atividade elétrica cerebral tem sido relatada depois do tratamento com surfactante.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Estocar em frascos fechados e protegidos da luz, a temperatura entre 2 e 8 °C.
- Antes do uso, o frasco deve ser retirado do refrigerador e aquecido à temperatura ambiente por 20 minutos ou entre as mãos por no mínimo 8 minutos. Não utilizar métodos artificiais de aquecimento.
- O frasco não deve ser agitado. Dispensar novamente o produto, suavemente.

ALFAPORACTANTO

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2006: item 16.2

Apresentação

- Solução 80 mg/mL.

Sinonímia

- Fração fosfolipídica de pulmão porcino.
- Observação: não há denominação comum brasileira (DCB) prevista para este fármaco.

Indicações^{2, 6}

- Profilaxia e tratamento da síndrome do desconforto respiratório (doença da membrana hialina) em neonatos e prematuros.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade prévia a alfaporactanto.

Precauções⁵

- A taxa de ventilação deve ser imediatamente reduzida se a pressão arterial ou transcutânea de CO₂ alcançar valores menores que 30 torr.
- Reduzir gradualmente a fração de oxigênio inspirado (FiO₂) se a criança ficar rosada ou se a saturação de O₂ ultrapassar 95%.
- O uso em crianças nascidas após três semanas da ruptura das membranas amnióticas pode determinar hipoplasia pulmonar.
- Deve ser utilizado com cautela em crianças nascidas com malformações congênitas importantes, ou com hemorragia intraventricular de graus III ou IV.
- O pico de pressão inspiratória do ventilador deve ser reduzido imediatamente se expansão torácica diminuir significativamente após o uso de alfaporactanto, mesmo previamente aos resultados da gasometria.
- Tamponamento intratraqueal de muco pode-se desenvolver após a administração do alfaporactanto, prejudicando a ventilação; sucção do muco previamente à administração pode minimizar o problema.

Esquemas de administração⁵

Neonatos

- A dose inicial é de 2,5 mL/kg ao nascimento, por via intratraqueal.
- A instilação intratraqueal deve ser feita lentamente, durante pelo menos 15 a 20 minutos.
- Até 2 doses adicionais de 1,25 mL/kg podem ser dadas a cada 12 horas pela mesma via.
- Seguir técnica de administração do protocolo clínico desenvolvido ou adotado pelo serviço.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- A resposta inicial ocorre entre 3 e 6 horas.
- Observou-se uma melhora de 98% no PaO₂/FiO₂ com 6 horas depois da administração de doses de 200 mg/kg.
- Melhora significativa (45%) da estabilidade respiratória tem sido alcançada depois de 3 horas de instilação de alfaporactanto (200 mg/kg). A taxa de oxigenação arterial/alveolar teve também uma melhora significativa neste tempo.
- Após administração de dose única de 200 mg/kg, taxas adequadas de PaO₂/FiO₂ persistem por mais de 48 horas.

Efeitos adversos^{5, 6}

- Risco de hemorragia pulmonar, pneumotórax e hiperoxemia, especialmente em crianças prematuras.
- Bradicardia transitória.
- Obstrução mucosa do tubo endotraqueal.

- Diminuição da atividade elétrica cerebral.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 6}

- Se necessário o pH da solução de alfacoractanto deve ser ajustado com bicarbonato de sódio até a faixa de 5,5 a 6,5.
- Estocar em frascos fechados e protegidos da luz, em temperatura entre 2 e 8 °C.
- Para preparo da dose, a solução deverá ser aquecida lentamente até atingir a temperatura ambiente antes do uso, permanecendo estável por 24 horas.
- Depois de aquecida, a solução poderá retornar ao refrigerador uma única vez.
- A coloração adequada da solução é creme-clara. Inspeção visual antes do uso é necessária para detectar alguma alteração de coloração do produto.
- Se houver separação de fases, o frasco deverá ser girado suavemente (SEM AGITAÇÃO), para re-suspender alguma partícula que pode ter precipitado durante o armazenamento.

ATENÇÃO: é imprescindível o monitoramento do aporte ventilatório e o controle da função respiratória.

16.3 Preparação nasal

Cloreto de sódio a 0,9% é usado como solução umidificadora indicada para fluidificar as secreções nasais, auxiliando na desobstrução nasal. Tem como vantagem a ausência de efeitos adversos.

CLORETO DE SÓDIO

Rogério Hoefler

Na Rename 2006: item 16.3

Apresentação

- Solução nasal 0,9%.

Indicações ^{2, 5, 8}

- Alívio de congestão nasal.
- Umidificação da mucosa nasal.
- Fluidificação da secreção nasal.

Esquemas de administração ^{5, 8}

- Aplicar 2 a 6 gotas em cada narina, a cada duas horas, conforme necessidade ou prescrição médica.

Efeitos adversos ⁸

- Nesta via de administração, o cloreto de sódio não apresenta risco conhecido à saúde, não havendo contra-indicações, interações ou efeitos adversos relevantes.

Orientações aos pacientes ⁸

- Orientar para evitar contato do conta-gotas com a pele para não contaminá-lo.
- Ensinar a segurar o frasco na mão por alguns minutos antes do uso para aquecer a solução e reduzir o desconforto na aplicação.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- A solução nasal de cloreto de sódio 0,9% contém conservante, geralmente cloreto de benzalcônio. Apesar da proteção antimicrobiana conferida pelo conservante, recomenda-se manuseio higiênico do frasco conta-gotas para evitar contaminação.
- O medicamento deve ser mantido à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

17 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE OS SISTEMAS ENDÓCRINO E REPRODUTOR

Lenita Wannmacher

17.1 Análogo de hormônio hipofisário

Leuprorrelina é análogo injetável do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) com boa eficácia em miomatose uterina. Revisão sistemática Cochrane³⁹³ mostrou que o uso do análogo, por três meses antes da cirurgia, melhorou hematócrito e concentração de hemoglobina e reduziu sintomas pélvicos e uterinos, em relação a placebo ou ausência de pré-tratamento, embora a magnitude de efeito seja muito pequena. O análogo também é usado na porfíria intermitente aguda. Faz parte da terapia paliativa de tumores responsivos aos hormônios, como câncer de mama e de próstata. O análogo de longa ação pode dessensibilizar vias sinalizadoras de GnRH, inibindo a secreção de gonadotrofinas e diminuindo a produção de esteróides gonadais, o que é indicado em crianças com puberdade precoce dependente de gonadotrofina³⁹⁴.

ACETATO DE LEUPRORRELINA

(ver página 395)

17.2 Hormônio tireoidiano, medicamentos antitireoidianos e adjuvantes

Iodo + iodeto de potássio (Solução de Iodeto de Potássio Iodada) pode ser utilizado previamente à tireoidectomia (reduz a vascularização e torna a glândula menos friável) e no tratamento da crise tireotóxica (em associação com tionamidas e betabloqueadores). Antes da cirurgia, o iodeto pode ser empregado isoladamente ou, mais freqüentemente, após o hipertireoidismo ter sido controlado com tionamidas. É administrado nos sete a dez dias que precedem a cirurgia, sob forma de 3 a 5 gotas de solução de Lugol (iodo a 5% e iodeto de potássio a 10% em água) ou 1 a 3 gotas de solução saturada de iodeto de potássio, duas a três vezes ao dia³⁹⁵. A ação antitireoidiana do iodeto é perdida após poucos dias ou semanas de uso. Por essa razão, não pode ser empregado por períodos mais longos.

Levotiroxina sódica faz reposição hormonal em casos de hipotireoidismo. Seu emprego como terapia supressiva com vistas à redução do tamanho da glândula permanece controversa em função da grande variação de resultados. Levotiroxina é tratamento de escolha para o hipotireoidismo causado por tireoidite autoimune de Hashimoto, fase final da doença de Graves e uso de iodo radioativo e de alguns medicamentos (iodeto, contrastes radiográficos, amiodarona, lítio, fenilbutazona). Tiroxina tem meia-vida mais longa e se converte periféricamente em T3, facilitando a titulação da dose e tendo menos risco de induzir hipertireoidismo. Triiodotironina pode ser usada quando se deseja início ou término de ação mais rápidos, como em raros casos de coma mixedematoso ou preparo de pacientes com carcinoma de tireóide para terapia com ¹³¹I, respectivamente. É menos empregada em reposição crônica por exigir maior número de tomadas diárias, ter custo mais elevado e induzir mais freqüentemente hipertireoidismo³⁹⁵. Medicamentos que combinam T3 e T4 são disponíveis comercialmente. Esses preparados não são recomendados, já que freqüentemente ocasionam

elevações suprafsiológicas de níveis de T3 e acarretam maior dificuldade na monitorização do tratamento³⁹⁶. Em recém-nascidos, L-tiroxina é essencial no tratamento de hipotireoidismo congênito para garantir o desenvolvimento neurológico normal ou quase normal, prevenindo retardo mental³⁹⁷. Em ensaio clínico⁴ que testou três doses de levotiroxina em 83 pacientes com hipotireoidismo congênito, a mais alta delas (10,1-15,0 µg/kg/dia) associou-se a coeficiente de inteligência (QI) significativamente mais alto, quando medido aos quatro anos de idade. Todas as crianças que a receberam mostraram QI normal. Não houve sinais ou sintomas demonstrativos de excesso de tratamento durante o seguimento dos pacientes que receberam a dose mais alta de LT³⁹⁸.

Propiltiouracila (PTU) é medicamento antitireoidiano usado no tratamento de hipertireoidismo causado por doença de Graves (bócio difuso tóxico), bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tireoidites (subaguda, silenciosa e pós-parto), sobrecarga de iodo (com contrastes radiológicos e amiodarona) e, raramente, carcinoma de tireóide e secreção excessiva de TSH³⁹⁶. Em 240 pacientes com diagnóstico recente de doença de Graves, metimazol (30 mg/dia) normalizou os níveis séricos de tiroxina livre em mais pacientes do que PTU (300 mg/dia) ao fim de 12 semanas (96,5% vs. 78,3%; $P = 0,001$). Em 64 pacientes com hipertireoidismo mais grave, metimazol foi mais eficaz que PTU em oito e 12 semanas. Em pacientes com menor comprometimento, os dois fármacos não diferiram em eficácia. Os efeitos adversos foram mais frequentes com PTU, especialmente hepatotoxicidade leve. Tais resultados não recomendam PTU para uso inicial³⁹⁹. A principal causa de hipertireoidismo durante a gravidez é a doença de Graves, estando associada a aumento de mortalidade fetal. O propiltiouracil tem sido o tratamento de escolha, devido à sua menor passagem transplacentária em relação ao metimazol. Entretanto, ambos os medicamentos têm-se mostrado igualmente seguros, tanto na gravidez como na amamentação⁴⁰⁰. Em doses maiores, suas concentrações na tireóide fetal podem produzir bócio e hipotireoidismo no concepto. Assim, utiliza-se a menor dose possível capaz de manter o T4 livre no limite superior da normalidade (a dose requerida para controlar a doença é geralmente menor do que fora da gravidez)⁴. Dose diária superior a 400 mg de PTU sugere a necessidade de tireoidectomia subtotal, preferentemente no segundo trimestre (para evitar possível indução de parto prematuro)⁴⁰¹. O iodo radioativo está contra-indicado pelo risco de causar hipotireoidismo no feto. O propiltiouracil é o fármaco de eleição na crise tireotóxica (sendo associado a iodeto, dexametasona e betabloqueadores), devido à sua ação adicional de inibir a conversão periférica de T4 em T3.

Propranolol é empregado paliativamente no tratamento do hipertireoidismo, objetivando melhorar rapidamente sintomas adrenérgicos, como taquicardia, tremor e ansiedade. Sem efeito sobre secreção dos hormônios tireoidianos, tamanho do bócio ou atividade imunológica, não deve ser usado como única escolha, a não ser por curtos períodos até o emprego de iodo radioativo ou cirurgia. Em casos de hipertireoidismo com taquicardia associada à insuficiência cardíaca, determina melhora do quadro hemodinâmico. Propranolol, metoprolol, atenolol e nadolol podem ser utilizados, havendo melhor adesão com nadolol (80 mg/dia) ou atenolol (50 a 100 mg/dia), já que podem ser administrados em dose única diária. A alternativa mais econômica é o propranolol⁴⁰¹. Entretanto, esse uso deve ser criterioso, especialmente nos pacientes com insuficiência cardíaca, pois pode haver risco de exacerbação⁴⁰².

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

(ver página 116)

iodo + iodeto de potássio

Marcela de Andrade Conti

Na Renome 2006: item 17.2

Apresentação

- Solução de iodeto de potássio iodada (Formulário Nacional).

Sinonímia

- Solução de Lugol.

Indicações¹⁻⁸

- Uso prévio à tireoidectomia parcial (reduz a vascularização e torna a glândula menos friável), após o hipertireoidismo ter sido controlado com tiamidas.
- Tratamento da crise tireotóxica (em associação com tiamidas e betabloqueadores).

Contra-indicações^{1-6, 8}

- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).
- Hipersensibilidade ao iodo.
- Hipercalemia.
- Edema pulmonar.
- Insuficiência renal.
- Uso prolongado (ação perdida após poucos dias ou semanas de uso).

Precauções^{1-4, 6, 8}

- Pacientes com fibrose cística têm resposta exagerada.
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração²⁻⁶

Crianças e adultos

Uso pré-cirúrgico

- 0,1 a 0,3 mL, duas a três vezes ao dia; iniciar tratamento, preferencialmente 10 dias antes da cirurgia.

Uso em crise tireotóxica

- 6 a 10 gotas, 3 vezes ao dia.

Lactentes até 1 ano

Uso em crise tireotóxica

- 0,1 a 0,3 mL, 3 vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6}

- Contém iodo a 5% e iodeto de potássio a 10% em água – cada mililitro da solução fornece cerca de 130 mg de iodo elementar (100 mg de iodeto de potássio e 50 mg de iodo).
- É rapidamente absorvido no trato intestinal.
- Início da ação: 15 minutos.
- Duração da ação: 24 horas.
- O iodo concentra-se principalmente na tireóide, mas também é encontrado em glândulas salivares, mucosa gástrica, plexo coróide, placenta e glândulas mamárias.
- Eliminação: 90% por via renal e aproximadamente 10% por via fecal, suor e leite materno.

Efeitos adversos^{1-6, 8}

- Uso agudo: reações de hipersensibilidade, coriza, cefaléia, lacrimejamento, conjuntivite, dor nas glândulas salivares, laringite, bronquite, irritação gástrica, erupções cutâneas, vasculite.
- Uso prolongado: depressão, insônia, impotência, fraqueza, bócio em lactentes expostos durante a gravidez, gosto metálico.

Interações medicamentosas^{4-6, 8}

- Lítio acentua o hipotireoidismo.

- Inibidores da ECA, diuréticos retentores de potássio e produtos contendo potássio levam a hipercalemia, arritmias cardíacas e parada cardíaca.
- Anticoagulantes: o uso concomitante pode requerer aumento da dose do anticoagulante.

Orientações aos pacientes ^{4-6, 8}

- Orientar para ingerir com as refeições ou com 250 mL de leite ou água, para evitar desconforto gástrico.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes de cor âmbar bem fechados e protegidos da luz.

LEVOTIROXINA SÓDICA

Marcela de Andrade Conti

Na Renome 2006: item 17.2

Apresentação

- Comprimidos de 25 microgramas, 50 microgramas e 100 microgramas.

Indicações ¹⁻⁸

- Tratamento de manutenção de hipotireoidismo.
- Hipotireoidismo neonatal.
- Supressão da secreção de hormônio estimulante da tireóide (TSH), em situações específicas, como nos carcinomas diferenciados da tireóide.

Contra-indicações ¹⁻⁷

- Tireotoxicose.
- Hipersensibilidade a hormônios tireoidianos.
- Infarto do miocárdio recente.
- Insuficiência adrenal não corrigida.

Precauções ¹⁻⁸

- Doenças cardiovasculares (hipertensão, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio): a dose inicial deve ser reduzida à metade e o ajuste deve ser lento e gradativo.
- Pan-hipopituitarismo ou predisposição à insuficiência adrenal: iniciar tratamento com corticóides antes de introduzir levotiroxina.
- Hipotireoidismo de longa data.
- Diabetes melito: provável necessidade de aumentar a dose de insulina ou de hipoglicemiantes orais.
- Idosos: a dose deve ser 25% menor devido à maior sensibilidade aos efeitos dos hormônios tireoidianos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (ver apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁸

Adultos

Hipotireoidismo

- Dose diária inicial de 50 microgramas a 100 microgramas, por via oral, com acréscimo de 25 microgramas a 50 microgramas, a cada 3 a 4 semanas, até normalização do metabolismo; dose diária de manutenção de 100 microgramas a 200 microgramas.

Supressão do hormônio estimulante da tireóide (TSH)

- De 2 a 6 microgramas/kg/dia, por 7 a 10 dias.

Crianças

Hipotireoidismo

- Neonatos: dose inicial de 10 a 15 microgramas/kg/dia. Quando houver risco de falência cardíaca, deve-se considerar o uso de doses abaixo de 25 microgramas/dia. Em neonatos com níveis de T4 abaixo de 5 microgra-

mas/dL deve-se iniciar com 50 microgramas/dia; ajustar a dose em intervalos de 4 a 6 semanas.

- Até 12 anos: a dose baseia-se no peso corporal e idade, conforme listado abaixo. Crianças com hipotireoidismo grave ou crônico devem iniciar com dose de 25 microgramas/dia, com ajustes de 25 microgramas/dia cada 2 a 4 semanas. Em crianças maiores, pode-se reduzir a hiperatividade iniciando o tratamento com $\frac{1}{4}$ da dose recomendada e aumentando a mesma em $\frac{1}{4}$ a cada semana até atingir a dose almejada. Dose similar à de adultos deve ser empregada a partir do completo crescimento e puberdade.
- 0 a 3 meses: 10 a 15 microgramas/kg/dia.
- 3 a 6 meses: 8 a 10 microgramas/kg/dia.
- 6 a 12 meses: 6 a 8 microgramas/kg/dia.
- 1 a 5 anos: 5 a 6 microgramas/kg/dia.
- 6 a 12 anos: 4 a 5 microgramas/kg/dia.
- Acima de 12 anos: 2 a 3 microgramas/kg/dia.

Administração

- Administrar pela manhã, com estômago vazio, ou ao menos 30 minutos antes de uma refeição. Os comprimidos podem ser triturados e suspensos em 1 a 2 colheres de água.
- A suspensão deve ser imediatamente ingerida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 4-7}

- A absorção oral varia de 50 a 80%, sendo diminuída com ingestão concomitante de alimentos.
- Início da ação: 3 a 5 dias.
- Pico de efeito sérico: 3 a 4 horas.
- Pico de ação terapêutica: 3 a 4 semanas.
- Meia-vida plasmática: 6 a 7 dias, mas pode ser prolongada em hipotireoidismo (9 a 10 dias) ou reduzida (3 a 4 dias) em hipertireoidismo.
- Duração da ação: 1 a 3 semanas após interrupção do tratamento.

Efeitos adversos ¹⁻⁷

- Normalmente ocorrem em doses excessivas e regridem após redução da dose ou interrupção temporária do tratamento.
- Correspondem a sintomas de hipertireoidismo: angina, arritmias cardíacas, palpitações, taquicardia, vômitos, diarreia, tremores, excitabilidade, insônia, cefaléia, rubor facial, sudorese, perda de peso, fraqueza muscular, câibras e febre.
- Menos freqüentes: alopecia, alterações no ciclo menstrual, aumento do apetite e irritabilidade.
- Reações de hipersensibilidade: erupção cutânea, prurido e edema.

Interações medicamentosas ¹⁻⁸

- Anticoagulantes orais têm seus efeitos potencializados, aumentando o risco de hemorragias. Devem ser monitorados parâmetros de coagulação e, se necessário, reduzir as doses do anticoagulante.
- A administração concomitante com antiácidos, carbonato de cálcio, compostos ferrosos, sucralfato ou colestiramina diminui a absorção da levotiroxina, por isso se recomenda intervalo mínimo de 4 horas entre as administrações.
- Os glicosídeos digitálicos podem ter o efeito terapêutico diminuído pela levotiroxina.
- Imatinibe, rifampicina, ritonavir, estrógenos e indutores enzimáticos, como carbamazepina, fenitoína e barbitúricos, podem diminuir a efetividade da levotiroxina e piorar o hipotireoidismo.

Orientações aos pacientes ^{5, 7, 8}

- Orientar para ingerir com 250 mL de água e com o estômago vazio, 30 minutos antes ou 2 horas após o café da manhã.

- Alertar para evitar alternância de fabricantes, porque produtos diferentes podem não ter o mesmo efeito.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.
- Se houver necessidade de triturar e misturar o comprimido, utilizar apenas água ou, se necessário, alimentos que não apresentem grandes quantidades de soja, ferro ou fibras.

ATENÇÃO: biodisponibilidades diferentes são observadas entre as diversas apresentações comerciais de levotiroxina sódica. Assim, alcançada a estabilização do paciente, a prescrição não deve ser, *a priori*, alterada⁴⁻⁷.

PROPILTIOURACILA

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 17.2

Apresentação

- Comprimidos 50 mg e 100 mg.

Indicações¹⁻⁸

- Hipertireoidismo.
- Crise tireotóxica.

Contra-indicações^{5, 7, 8}

- Hipersensibilidade a propiltiouracila.

Precauções^{1-5, 7, 8}

- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Utilizar doses diárias iniciais menores, entre 150 mg e 300 mg, em pacientes com mais de 40 anos, pelo risco de hipoprotrombinemia e sangramento. Monitorar o tempo de protrombina durante o tratamento.
- Usar com cautela em pacientes que usam outros fármacos capazes de induzir agranulocitose.
- Sinais de infecção podem ser indicativos de neutropenia ou agranulocitose.
- Segurança e eficácia não foram determinadas em crianças com menos de 6 anos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D. (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração¹⁻⁸

Adultos e crianças a partir de 12 anos

- Inicia-se com 100 mg a 200 mg, três vezes ao dia (300 a 600 mg/dia), ajustando-se a dose, a cada 4 a 6 semanas, até atingir a dose de manutenção (eutiroidismo). Ajustar então para dose que varia de 50 a 150 mg/dia. Alguns casos de hiperfunção tireoidiana grave podem requerer dose inicial acima de 600 mg/dia.

Idosos

- 150 a 300 mg/dia, fracionados em três doses.

Crianças

- 6 a 12 anos: 50 a 150 mg/dia, fracionados em três vezes ao dia, ajustando-se a dose conforme necessidade.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁸

- Início de ação: 24 a 36 horas.

- Pico de ação terapêutica: 17 semanas.
- Meia-vida plasmática: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 2 a 3 horas.
- Pode atravessar a barreira placentária ou atingir o leite materno, em pequenas quantidades.

Efeitos adversos¹⁻⁸

- Acima de 10%: febre leve e transitória, leucopenia.
- 1 a 10%: erupção cutânea, síndrome semelhante a lúpus eritematoso sistêmico, náusea.
- Menor que 1%: prurido, alopecia, vasculite cutânea, hepatite, icterícia, nefrite ou vasculite renal, trombocitopenia, anemia aplástica, agranulocitose (0,3%), encefalopatia.

Interações medicamentosas^{4,5}

- Broncodilatadores, betabloqueadores e glicosídeos digitálicos podem ter seus efeitos aumentados, podendo requerer redução de doses.
- Propiltiouracila aumenta o efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes^{1-3,8}

- Alertar para a possibilidade de ocorrência de dor orofaríngea, úlceras bucais, contusões, febre.

Aspectos farmacêuticos^{4,7,8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ATENÇÃO: possíveis infecções durante o uso de propiltiouracila podem ser indicativas de depressão da medula óssea. Nesses casos, deve-se realizar avaliação hematológica e, se houver neutropenia ou agranulocitose, o tratamento deverá ser interrompido imediatamente²⁻⁵.

17.3 Insulinas e antidiabéticos orais

Aqui serão discutidos os medicamentos indicados para controle dos quatro subtipos de diabetes melito: tipo 1 (deficiência absoluta de insulina), tipo 2 (resistência à insulina, deficiência relativa de insulina ou defeito de secreção de insulina), tipo 3 (defeitos genéticos da função das células beta-pancreáticas ou da ação de insulina e doenças do pâncreas exócrino) e tipo 4 (diabetes gestacional). Explicitá-los significa ter alvos mais específicos para os tratamentos, com eventuais melhores desfechos⁴⁰³.

Com o advento de insulina e antibióticos, elevou-se a sobrevivência dos diabéticos a partir do estabelecimento do diagnóstico. Essa maior longevidade levou ao aparecimento de complicações crônicas da doença, subdivididas em macro e microvasculares, imprimindo perfil bem diferente de morbimortalidade. Problemas cardiovasculares e renais tornaram-se as causas mais frequentes de morte. Cegueira e amputação de membros inferiores passaram a determinar a invalidez de muitos pacientes. Por isso, o enfoque contemporâneo não se reduz ao controle glicêmico para obtenção de melhoria dos distúrbios metabólicos que caracterizam a doença. Ao contrário, estende-se à prevenção primária e secundária das complicações da doença, avaliando também o diabetes como importante fator de risco para doença cardiovascular. Assim, os desfechos atuais de real interesse compreendem: sobrevida, qualidade de vida, resultados agudos (sobre sintomas, hiperglicemia, cetoacidose, coma hiperosmolar), prevenção e redução na progressão de complicações clínicas de longo prazo (retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, neuropatia autonômica, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica), minimização de efeitos adversos (hipoglicemia e ganho de peso), além do impacto físico, emo-

cional e social da doença e do tratamento para o indivíduo e sua família. Para alcançar tais resultados, manejam-se dieta, atividade física, esquemas flexíveis de administração diária de insulina e/ou uso de antidiabéticos orais para obter concentrações séricas de glicose tão próximas quanto possível das encontradas em não-diabéticos. Dieta e exercício físico regular são recomendados pelo menos por três meses antes da instalação de terapia medicamentosa em diabetes tipo 2⁴⁰⁴. As insulinas têm definido benefício em diferentes tipos de diabetes, enquanto sulfoniluréias de segunda geração são os medicamentos de escolha no tratamento de diabetes tipo 2, mostrando benefício definido em comparação a sulfoniluréias mais antigas⁴⁰⁵. Metformina é a biguanida indicada no tratamento de obesos com diabetes tipo 2, mostrando benefício definidos nesta condição⁴⁰⁵. Outros antidiabéticos orais são considerados coadjuvantes, até porque ainda faltam estudos que privilegiem efeitos de longo prazo e desfechos primordiais⁴⁰⁴.

Insulina humana NPH e insulina humana regular. É indiscutível o benefício advindo do uso de insulina nos diferentes tipos de diabetes. Em diabetes tipo 1 é o medicamento que repõe a deficiência absoluta do hormônio endógeno. No de tipo 2, é usada quando dieta e antidiabéticos orais não foram suficientes para o controle da glicemia e, de maneira transitória, em gravidez, lactação e condições de estresse (cirurgias, traumas). A insulina regular ou cristalina, de rápida ação, está indicada em cetoacidose, gravidez e trabalho de parto, situações emergenciais, em combinação com insulinas de ação intermediária ou prolongada, em bombas de infusão subcutânea e em tratamento tipo *bolus* antes das refeições. A insulina isôfana (NPH), de ação intermediária, é usada em tratamento de manutenção para controle glicêmico basal.

No estudo DCCT⁴⁰⁶ que avaliou pacientes com diabetes tipo 1, insulina (3 ou mais injeções diárias ou bomba de infusão) mostrou definido benefício em prevenção primária e secundária de complicações microvasculares e macrovasculares. No UKPDS 33⁴⁰⁷, realizado em pacientes com diabetes tipo 2, a insulina em regime intensivo causou a mesma proteção que sulfoniluréias. A partir de então, mais pessoas passaram a usar insulina quando o tratamento oral se mostrava insuficiente, apesar de tal alternativa aumentar a frequência de hipoglicemia e o ganho de peso. Em outros estudos comparativos, insulina como tratamento inicial não mostrou vantagem sobre tratamento oral. Nos diabéticos de tipo 2, os dados obtidos com a infusão subcutânea contínua de insulina são muito limitados para permitir a adoção da conduta na prática médica⁴⁰⁵.

Formulações de insulina, métodos e vias de administração e esquemas de tratamento constituem os aspectos que mudaram mais modernamente⁴⁰⁸. Todas as formulações de insulina humana são consideradas essenciais para permitir flexibilidade de administração e pelo menor índice de alergenicidade.

Glibenclamida e gliclazida. As sulfoniluréias de segunda geração apresentam o mesmo mecanismo de ação e, conseqüentemente os mesmos efeitos. Destinam-se ao tratamento do diabetes tipo 2, sendo primeira escolha quando há perda de peso e níveis glicêmicos mais elevados, indicando secreção deficiente de insulina. Sua eficácia no controle de sintomas é incontestável. Algumas sulfoniluréias (clorpropamida, glipizida e glibenclamida) mostraram-se tão eficazes quanto insulina em reduzir risco de complicações microvasculares em diabetes tipo 2⁴⁰⁷. Nesse estudo, sulfoniluréias não aumentaram taxas de infarto do miocárdio ou morte relacionada ao diabetes. Seus autores indicaram glibenclamida no tratamento de pacientes diabéticos tipo 2, entre 25 e 65 anos, sem sobrepeso. Porém, em obesos, sulfoniluréias e insulina não superaram os resultados da dieta na redução de desfechos maiores⁴⁰⁹. Todos os representantes têm eficácia e toxicidade similares. Sua farmacocinética também é similar: todos se metabolizam no fígado e os metabólitos se excretam pelo rim. Embora tenham meias vidas curtas (3 a 5 horas), os efeitos hipoglicêmicos perduram por 12-24 horas,

permitindo uma administração diária. Portanto, são praticamente intercambiáveis, preferindo-se glibenclamida por ser mais testada. No entanto, esta, comparativamente à gliclazida, associa-se a maior risco de hipoglicemia, sobretudo em idosos⁴¹⁰. Estudo⁴¹¹ analisou a substituição de glibenclamida por gliclazida em pacientes hospitalizados com diabetes tipo 2. Ambos os grupos mostraram efeitos similares sobre os níveis glicêmicos em três dias ($P = 0,14$), porém, ao fim de seis dias, os valores médios foram menores no grupo glibenclamida *versus* o grupo gliclazida ($P = 0,01$). A ocorrência de eventos hipoglicêmicos não foi medida. A redução do risco de hipoglicemia é atribuída à mais curta duração de gliclazida^{412, 413}. Em estudo de coorte⁴¹⁴, determinou-se a mortalidade de diabéticos tipo 2 em tratamento com diferentes sulfonilurêias associadas a metformina por 3 anos. A combinação com glibenclamida associou-se a significativamente maior mortalidade anual (8,7%) do que a com gliclazida (2,1%; $P = 0,001$). Na mesma coorte, após cerca de 5 anos de seguimento em média, 33 e 11 mortes ocorreram, respectivamente, nos grupos de glibenclamida e gliclazida ($P < 0,05$). Também mais alta incidência de eventos cardíacos se associou a tratamento com glibenclamida, mas somente em pacientes com cardiopatia isquêmica prévia⁴¹⁵.

Metformina é representante das biguanidas e constitui a primeira escolha no tratamento de obesos com diabetes tipo 2, no qual a resistência à insulina é o fator preponderante. Em revisão sistemática⁴⁰⁵ que comparou metformina a dieta isolada ou placebo, o medicamento reduziu a hemoglobina glicosilada. Não houve diferença significativa no peso médio dos participantes dos três grupos. Em obesos, metformina, usada para obter controle intensivo de glicemia, mostrou-se significativamente melhor em reduzir eventos cardiovasculares associados a diabetes (32%), morte por diabetes (42%) e mortalidade geral (36%) do que insulina ou sulfonilurêias em diabetes tipo 2⁴¹⁶. Associou-se com perda de peso, e os eventos hipoglicêmicos não diferiram entre os grupos com metformina *versus* dieta isolada. Assim, metformina é considerada como primeira escolha em obesos (IMC > 30) com diabetes tipo 2. Revisão Cochrane⁴¹⁷ analisou 29 estudos que incluíram 5.259 obesos ou com sobrepeso, comparando monoterapia com metformina a outras estratégias antidiabéticas. Em pacientes obesos, metformina mostrou maior benefício que sulfonilurêias ou insulina para desfechos relacionados a diabetes ($P = 0,009$) e mortalidade de todas as causas ($P = 0,03$). Benefício significativo também se evidenciou sobre controle glicêmico, peso corporal, dislipidemia e pressão arterial diastólica. Sulfonilurêias, inibidores da alfa-glicosidase, tiazolidinodionas, meglitinidas, insulina e dieta apresentaram menor benefício sobre controle de glicemia, peso corporal e níveis lipídicos que metformina. Acidose lática é considerada um evento raro, desde que se respeitem contra-indicações, tais como insuficiências renal e hepática, história prévia de acidose lática de qualquer causa, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica. Revisão Cochrane⁴¹⁸ de 206 estudos comparativos e de coorte não encontrou casos fatais e não-fatais de acidose lática em 47.846 pacientes-ano sob uso de metformina ou em 38.221 pacientes-ano em grupo controle. Não há evidência consistente de que metformina se associe a risco aumentado de acidose lática e níveis elevados de lactato comparativamente a outros tratamentos antidiabéticos.

CLORIDRATO DE METFORMINA

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.3

Apresentação

- Comprimidos de 500 e 850 mg.

Indicação^{2, 6}

- Tratamento do diabetes melito tipo 2 em pacientes obesos.

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Cetoacidose.
- Insuficiência renal (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL).
- Administração concomitante com contrastes radiológicos iodados.
- Anestesia geral.
- Alcoolismo.
- Hipersensibilidade à metformina.
- Diabetes gestacional.

Precauções^{1, 2, 5}

- Avaliar a função renal antes do início do tratamento e uma a duas vezes durante o ano.
- Em idosos, especialmente acima de 80 anos, aumenta o risco de acidose láctica pela redução da função renal.
- Cautela com condições que elevam o risco de acidose láctica, como ingestão excessiva de álcool, distúrbios hepáticos (ver apêndice C), hipoxemia, desidratação e septicemia.
- Substituir por insulina durante infecções, cirurgias ou traumas.
- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{1, 2, 5}

Adultos

- Dose inicial: 500 mg, por via oral, duas vezes ao dia, ao desjejum e ao jantar, ou 850 mg, uma vez ao dia. Se necessário, elevar a dose semanalmente, com adição de uma dose, até que se obtenha controle dos níveis de glicose sanguínea ou até que se atinja a dose máxima recomendada de 2.000 mg/dia, fracionada em três administrações (café da manhã, almoço e jantar).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Biodisponibilidade: 50 a 60%. A absorção é retardada na presença de alimentos no estômago.
- Meia-vida: aproximadamente 6 horas.
- Pico de ação: 1 a 3 horas.
- Efeito máximo: 2 semanas.
- Eliminação: 90% em forma ativa pelo rim.

Efeitos adversos^{1, 2, 5}

- Mais frequentes: diarreia, flatulência, dor abdominal, indigestão, náuseas, vômitos, anorexia, sabor metálico.
- Menos frequentes: fotossensibilidade, hepatotoxicidade, prurido, urticária, discrasias sanguíneas, acidose láctica.

Interações medicamentosas^{5, 6}

- Contrastes radiológicos iodados podem provocar acidose láctica e falência renal aguda. O uso simultâneo com metformina é contra-indicado. O tratamento deve ser temporariamente interrompido em caso de exames radiológicos que envolvam administração intravascular de contrastes radiológicos iodados, podendo ser restabelecido assim que a função renal se normalize.
- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo da glicose, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a

terapia concomitante com metformina e uma fluoroquinolona, devem-se monitorar os níveis de glicose e uma redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.

- Inibidores de monoamina oxidase (MAO) podem provocar hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigem. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados quando um inibidor da MAO for adicionado ou retirado da terapia. Pode ser necessária a redução da dose de metformina.
- Cefalexina e cimetidina podem elevar as concentrações plasmáticas de metformina pela inibição de sua secreção tubular. Pacientes devem ser monitorados quanto ao aparecimento de efeitos adversos e o ajuste da dose pode ser necessário.
- Topiramato, quando administrado simultaneamente à metformina, pode alterar a metabolização de ambos os fármacos. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados quando o topiramato for adicionado ou retirado da terapia. Pode ser necessária a redução da dose de metformina.
- Nifedipino pode aumentar a absorção de metformina. Sinais de toxicidade devem ser monitorados e uma redução da dose de metformina pode ser necessária.
- *Psyllium* (nome utilizado em inglês para designar algumas espécies do gênero *Plantago*; no Brasil, espécies deste gênero são conhecidas como tansagem), melão-de-são-caetano (*Momordica charantia*), erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) e feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*) podem aumentar o risco de hipoglicemia. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados periodicamente.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar sintomas de hipoglicemia, como tremores.
- Enalapril pode causar acidose láctica e hiperpotassemia. Deve-se evitar o uso concomitante em pacientes com insuficiência renal.
- Pode haver redução da absorção de vitamina B₁₂.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para administrar com alimentos para reduzir os sintomas gastrintestinais.
- Reforçar a necessidade de evitar a ingestão de bebida alcoólica.
- Ensinar a reconhecer sintomas de acidose láctica, como diarreia, hiperventilação, dores ou câibras musculares, sonolência e cansaço.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

GLIBENCLAMIDA

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.3

Apresentação

- Comprimidos de 5 mg.

Sinonímia

- Gliburida.

Indicação ^{2, 6}

- Tratamento de diabetes melito tipo 2.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Cetoacidose.
- Diabetes melito de tipo 1 (dependente de insulina).
- Porfíria.
- Insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D) graves.

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outras sulfoniluréias.
- Gravidez (ver apêndice A) e lactação (ver apêndice B).

Precauções ^{1, 2, 4, 5}

- Idosos (pelo maior risco de hipoglicemia).
- Pacientes obesos (preferência por metformina).
- Categoria de risco na gravidez: C.

Esquemas de administração ^{2, 6, 7}

Adultos

- Dose inicial 2,5 a 5 mg/dia, no café da manhã; elevar a dose em 2,5 a 5 mg/semana até atingir dose de manutenção: 1,25 a 15 mg/dia. Doses acima de 10 mg podem requerer duas administrações.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Início da ação: 30 minutos.
- Meia-vida: 5 a 10 horas.
- Pico de ação: 2 a 3 horas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Mais freqüentes: hipoglicemia, particularmente em pacientes idosos, distúrbios gastrintestinais, cefaléia e reações cutâneas, como eritema multiforme, dermatite esfoliativa, prurido e urticária.
- Menos freqüentes: distúrbios hepáticos e reações de hipersensibilidade podem ocorrer nas seis primeiras semanas de tratamento, hipoglicemia grave (1,6%), alterações hematológicas.

Interações medicamentosas ^{5, 6}

- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com glibenclamida, devem-se monitorar níveis de glicose, e redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Genfibrozila, sulfametoxazol e antiinflamatórios não-esteróides podem causar hipoglicemia. Os níveis de glicemia devem ser monitorados, e redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- *Psyllium* (*Plantago* spp.), melão-de-são-caetano (*Momordica charantia*), erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) e feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*) podem aumentar o risco de hipoglicemia.
- Voriconazol pode elevar as concentrações plasmáticas de glibenclamida pela inibição do seu metabolismo hepático.
- Inibidores de monoamina oxidase podem provocar hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigem.
- Glucomanano pode diminuir a absorção da glibenclamida. É recomendada a administração dos medicamentos em diferentes períodos do dia.
- Rifapentina, rifampicina, clorpromazina e demais fenotiazinas, fenobarbital e demais barbitúricos provocam redução do efeito hipoglicemiante por indução do metabolismo hepático.
- A administração conjunta com varfarina pode potencializar o efeito do anti-coagulante, aumentando o risco de hemorragias.
- O uso concomitante com ciclosporina pode elevar a toxicidade do imunossupressor, causando disfunção renal, colestase e parestesia.
- A interação com bloqueadores beta-adrenérgicos pode provocar hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Bloqueadores cardiosseletivos, como atenolol, tendem a causar menos distúrbios glicêmicos e risco de mascarar sintomas de hipoglicemia.
- Etanol pode provocar hipoglicemia e reação similar à do dissulfiram. Pacientes em terapia com sulfoniluréias devem ser orientados a não ingerir bebidas alcoólicas.

Orientações aos pacientes ^{5, 7}

- Orientar para a administração do medicamento com a primeira refeição do dia.
- Orientar para o caso de esquecimento de uma dose: ingerir assim que possível, desde que o horário da dose seguinte não esteja próximo. Alertar para não duplicar a dose.
- Ensinar a reconhecer sinais de hipoglicemia (palpitações, sudorese, fome, tontura, confusão mental) e ingerir um pouco de açúcar ou mel (colocados entre gengiva e bochecha). Notificar se não houver melhora.

Aspectos farmacêuticos ⁷

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

GLICLAZIDA

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.3

Apresentação

- Comprimido de 80 mg.

Indicação ^{2, 5, 6}

- Tratamento de diabetes melito tipo 2.

Contra-indicações ^{2, 4, 5}

- Diabetes melito tipo 1.
- Cetoacidose.
- Hipersensibilidade ao fármaco e outras sulfoniluréias.
- Porfíria.
- Insuficiências hepática (ver apêndice C) e renal (ver apêndice D) graves.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): C (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Precauções ^{2, 5}

- Idosos (pelo maior risco de hipoglicemia).
- Pacientes obesos (preferência por metformina).

Esquemas de administração ^{2, 5, 6}

Adultos

- Dose inicial 40 a 80 mg/dia, no café da manhã; ajustar a dose de acordo com a resposta do paciente, até o máximo de 320 mg/dia. Doses acima de 160 mg podem requerer duas administrações.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6}

- Início da ação: 2 a 3 horas.
- Pico de ação: 4 a 6 horas.
- Meia-vida: 10 a 12 horas.
- Metabolismo é preponderantemente hepático.
- Eliminação renal (80%) e fecal (20%).

Efeitos adversos ^{2, 4, 5}

- Mais freqüentes: hipoglicemia, particularmente em pacientes idosos, distúrbios gastrintestinais.
- Menos freqüentes: distúrbios hepáticos e reações de hipersensibilidade podem ocorrer nas seis primeiras semanas de tratamento, reações cutâneas como *rash* e prurido.

Interações medicamentosas ^{5, 6}

- Aumento do efeito hipoglicemiante de gliclazida por: esteróides anabolizantes, inibidores da ECA, antiácidos, salicilatos e sulfonamidas.
- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for neces-

sária a terapia concomitante com gliclazida, devem-se monitorar os níveis de glicose, e redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.

- Pode haver diminuição de efeito hipoglicemiante de gliclazida por: betabloqueadores, corticosteróides, diuréticos, etanol, rifampicina.
- Gliclazida pode aumentar o efeito de varfarina e ciclosporina.
- Com etanol, pode ocorrer síndrome tipo dissulfiram (rara).

Orientações aos pacientes ^{5,7}

- Orientar para a necessidade de administrar o medicamento com a primeira refeição do dia.
- Orientar para o caso de esquecimento de uma dose: ingerir assim que possível, desde que o horário da dose seguinte não esteja próximo. Alertar para não duplicar a dose.
- Ensinar a reconhecer sinais de hipoglicemia (palpitações, sudorese, fome, tontura, confusão mental) e ingerir um pouco de açúcar ou mel (colocados entre gengiva e bochecha). Notificar se não houver melhora.

Aspectos farmacêuticos ⁷

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

INSULINA HUMANA NPH E INSULINA HUMANA REGULAR

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.3

Apresentações

- Suspensão injetável 100 UI/mL (NPH).
- Solução injetável 100 UI/ mL (Regular).

Indicações ⁵

- Tratamento de diabetes melito tipo 1.
- Tratamento de diabetes melito tipo 2 em pacientes não controlados com dieta e antidiabéticos orais.
- Tratamento de cetoacidose, coma hiperosmolar e na vigência de cirurgia, infecção ou traumatismo em diabéticos de tipos 1 e 2.

Contra-indicações ^{1,5}

- Hipersensibilidade a algum componente da formulação.
- Hipoglicemia.

Precauções ^{1,5}

- Redução da dose em insuficiência renal e hepática.
- Condições que reduzem a necessidade de insulina: diarreia, vômitos, hipotireoidismo, insuficiência renal (ver apêndice D) e hepática (ver apêndice C).
- Condições que aumentam a necessidade de insulina: febre, hipertireoidismo, traumas, infecções, cirurgias.
- Monitorização de episódios de hipoglicemia durante exercício físico e longos períodos em jejum.
- Monitorização diária de glicemia.
- Monitorização do potássio sérico.
- Acompanhar o tratamento com dieta adequada.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ⁷

Adultos e crianças

Insulina regular (terapia de bolus)

- 0,5 a 1 unidade/kg/dia, por via subcutânea, em doses divididas, 30 minutos, antes das refeições e ao deitar. As doses diárias podem ser acrescidas em 2 a 4 unidades/dia a cada 3 dias, de acordo com a resposta obtida.

Insulina regular (tratamento de cetoacidose)

- 0,1 unidade/kg, em injeção intravenosa, seguida de 0,1 unidade/kg/hora, em infusão intravenosa contínua. A redução ideal da glicemia é de 80 a 100 mg/dL/hora.

Insulina regular (em bomba de infusão contínua)

- Fornecem uma taxa basal de insulina durante todo o dia e doses suplementares (*bolus*) pré-prandiais.

Insulina NPH (tratamento de manutenção)

- 0,3 a 1,5 U/kg/dia, por via subcutânea, 1 a 2 vezes ao dia, pela manhã e à noite. Ajustes de 2 a 4 U por dia podem ser feitos, após 2 a 3 dias de observação. Ao alcançar dose de 40 U/dia, é prudente dividi-la em duas injeções diárias.

Adolescentes

Insulina regular (terapia de bolus)

- 0,8 a 1,2 U/kg/dia, por via subcutânea, em doses divididas.

Insulina regular (em bomba de infusão contínua)

- Fornece uma taxa basal de insulina durante todo o dia e doses suplementares (*bolus*) pré-prandiais.

Administração

- Insulina subcutânea no abdome é absorvida mais rapidamente do que nas coxas; coxas e braços em movimento absorvem insulina mais rapidamente que o abdome.
- As seringas e as agulhas descartáveis podem ser reutilizadas, desde que a agulha e a capa protetora não tenham sido contaminadas. Devem ser mantidas em geladeira e o número de reutilizações, em geral de 7 a 8, depende de a ponta da agulha não se tornar romba, para não aumentar a dor da injeção.
- Antes de iniciar a preparação da injeção, lava-se bem as mãos. O frasco de insulina deve ser retirado previamente da geladeira para evitar injeção fria. O frasco deve ser rolado gentilmente entre as mãos para misturar a suspensão, antes de aspirar o conteúdo.
- Em caso de combinação de dois tipos de insulina, aspirar antes a insulina de ação curta para que o frasco não se contamine com a insulina de ação intermediária (o aspecto da insulina simples deve ser sempre cristalino).
- Antes de iniciar a aplicação da insulina, limpar a pele com algodão embebido em álcool. Introduzir a agulha de injeção subcutânea por completo, em ângulo de 90 graus.
- Antes de injetar, puxar o êmbolo para verificar a presença de sangue (se houver, reiniciar a aplicação em outro local).
- Mudar o local de aplicação de insulina de modo a manter uma distância mínima de 1,5 cm a cada injeção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

Insulina regular

- Início de ação: 30 a 60 minutos (via subcutânea); imediato (via intravenosa).
- Pico de ação: 2 a 3 horas.
- Duração de ação: 5 a 8 horas.

Insulina NPH

- Início de ação: 2 a 4 horas.
- Pico de ação: 4 a 12 horas.
- Duração da ação: 18 a 24 horas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Mais frequentes: hipoglicemia, hipoglicemia grave, hipoglicemia noturna, aumento de peso.
- Menos frequentes: edema, hipersensibilidade cutânea, reação no local da aplicação.

Interações medicamentosas ^{5, 6}

- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com insulina e uma fluoroquinolona, devem-se monitorar os níveis de glicose sanguínea e uma redução da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Inibidores de monoamina oxidase (MAO) podem provocar hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigem. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados quando um inibidor da MAO for adicionado ou retirado da terapia. Pode ser necessária a redução da dose de insulina.
- Goma guar eleva o risco de hipoglicemia por retardar a absorção de alimentos, reduzindo a intensidade da hiperglicemia pós-prandial. Os níveis de glicose sanguínea devem ser monitorados, bem como sinais e sintomas de hipoglicemia.
- *Psyllium* (*Plantago* spp.), melão-de-são-caetano (*Momordica charantia*), erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), ginseng (*Panax ginseng*) e feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*) podem aumentar o risco de hipoglicemia. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados periodicamente.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar sintomas de hipoglicemia; tremores podem ser reduzidos.

Orientações aos pacientes ⁴

- Educar para reconhecer sintomas de hipoglicemia, como visão borrada, confusão, frio, fome excessiva, cefaléia, náuseas, entre outros, e a conhecer hábitos que podem resultar em hipoglicemia, como atraso ou esquecimento de uma refeição, exercícios intensos e álcool. Caso ocorram esses sintomas, colocar açúcar entre a gengiva e a bochecha.
- Educar para reconhecer sintomas de hiperglicemia e cetoacidose, como visão borrada, boca e pele secas, náuseas, vômitos, aumento da frequência e do volume de urina, perda de apetite, entre outros, e a conhecer hábitos e/ou situações que podem resultar em hiperglicemia, como diarreia, febre, infecções e dieta inadequada.
- Orientar quanto à importância da adesão aos esquemas de dieta, exercícios e monitoramento de glicemia e da organização de um esquema de administração que previna reaplicação no mesmo local em menos de 15 a 20 dias.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

17.4 Hormônios sexuais, antagonistas e medicamentos relacionados

17.4.1 Estrógenos

Estrógenos conjugados. Nos últimos anos, mudou-se o enfoque da terapia de reposição hormonal (TRH). Foi abandonado seu uso prolongado para prevenção de doença cardiovascular, osteoporose e demência, pois tais indicações eram baseadas em estudos observacionais. Muitas mulheres suspenderam o tratamento devido à preocupação com os efeitos adversos associados⁴¹⁹. No entanto, ainda se indicam estrógenos isolados ou associados a progestógenos para controle de distúrbios vasomotores (fogachos), devendo ser prescritos por curto prazo a mulheres mais jovens e relativamente saudáveis. Para os sintomas urogenitais, estrógenos isolados são preferíveis⁴²⁰. Revisão sistemática Cochrane⁴²¹ de 15 ensaios com estrógenos isolados ou combinados a progestógenos *versus* placebo mostrou aumento do risco de tromboembolismo venoso e evento coronariano (após um ano de uso), evento cerebrovascular (após três anos), câncer de mama (após 5 anos) e doença da vesícula biliar.

Uso de longo prazo de estrógenos isolados associou-se a risco de doença cerebrovascular e doença da vesícula biliar. Em revisão Cochrane⁴²², um estudo mostrou efeitos adversos significativos (sangramento uterino, dor mamária e dor perineal) com creme de estrógenos conjugados. Outro estudo encontrou significativa superestimulação endometrial quando creme de estrógenos conjugados foi comparado a anel vaginal.

Estriol é estrógeno a ser aplicado sob forma de creme por via vaginal, para obtenção de melhora de sintomas urogenitais decorrentes de atrofia vaginal. Tem pequena absorção sistêmica, com menos efeitos adversos. Tem curta meia-vida. Dose única diária, por tempo curto, não acarreta proliferação endometrial⁴²³. Revisão sistemática Cochrane⁴²² de 19 estudos comparou eficácia, segurança e aceitabilidade de várias preparações estrogênicas no alívio dos sintomas urogenitais. Cremes, pessários, comprimidos e anel vaginal mostraram a mesma eficácia e superaram o placebo e um gel não-hormonal.

ESTROGÊNIOS CONJUGADOS

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.4.1

Apresentações

- Comprimidos 0,3 mg.
- Creme vaginal 0,625 mg/g.

Indicações^{1, 4, 5}

- Sintomas urogenitais em mulheres hysterectomizadas.

Contra-indicações^{2, 4, 5}

- Histórico de distúrbios tromboembólicos arteriais.
- Histórico de trombozes venosas ou embolia pulmonar.
- Histórico ou suspeita de tumor de mama.
- Neoplasias estrógeno-dependentes.
- Doença hepática.
- Hemorragia vaginal não-diagnosticada.
- Hiperplasia de endométrio.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Precauções^{1, 2, 4-6}

- Aumento do risco de eventos cardiovasculares, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, trombose vascular da retina (suspender se ocorrer perda da visão completa ou parcial, proptose, diplopia ou enxaqueca), hipertensão arterial sistêmica, disfunção hepática e colestase, câncer de endométrio em mulheres com útero intacto, câncer de mama, demência.
- Cautela quando houver hemangiomas hepáticos, endometriose, metástases ósseas, tumor de mama, melanoma, diabetes melito, obesidade, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotireoidismo, enxaqueca, epilepsia, porfiria, disfunção renal (ver apêndice D), lúpus eritematoso sistêmico, asma, tabagismo.
- Em caso de cirurgia, a paciente deve suspender o uso 4 a 6 semanas antes ou receber trombotoprofilaxia.
- Estrógenos podem predispor pacientes a hemorragias nas gengivas.

Esquemas de administração⁴⁻⁶

Adultas

Vaginite atrófica e atrofia vulvar

- Dose de 0,3 a 1,25 mg, por via oral, diariamente (continuamente ou ciclicamente) Dependendo da resposta clínica, interromper o uso em 6 meses.

- 0,5 a 2 g (creme vaginal 0,625 mg/g), por via intravaginal, diariamente (continuamente ou ciclicamente, 3 semanas sim e 1 não). Dependendo da resposta clínica, interromper o uso em 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- É bem absorvido por via transvaginal.
- Metabolização preponderantemente hepática.
- Meia-vida: aproximadamente 4 horas (transvaginal).
- Excreção renal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4-6}

- Mais freqüentes: hipercalcemia, dor e sensibilidade nas mamas, galactorrêia, náuseas, cólicas e edema abdominal, cefaléia, enxaqueca, alteração de humor, retenção de fluidos, ginecomastia, anormalidades lipídicas, vertigens, depressão, aumento de peso.
- Menos freqüentes: hipertensão, infarto do miocárdio, tromboflebite, desordens tromboembólicas, alterações da libido, cloasma, melasma, tumor de mama e ovário, neoplasia de endométrio, distúrbios da vesícula biliar, colestase, pancreatite, acidente vascular cerebral, alterações na visão, embolia pulmonar, edema, *rash* cutâneo, hirsutismo, alopecia, candidíase vaginal, intolerância a glicose, câimbras em membros inferiores, vômitos, perda de peso.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5, 6}

- Claritromicina, cetoconazol e itraconazol podem elevar a concentração plasmática dos estrógenos pela inibição do seu metabolismo.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) pode induzir a metabolização do estrógeno, com conseqüente redução da concentração plasmática e comprometimento de sua eficácia.
- A administração simultânea com levotiroxina pode reduzir a concentração sérica de tiroxina livre.
- Ginseng pode provocar efeitos estrogênicos aditivos. Caso ocorram sintomas como mastalgia e sangramentos entre menstruações, a dose de ginseng deve ser reduzida.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar para a ingestão com alimentos ou próximo às refeições para redução das náuseas.
- Orientar para informar suspeita de gravidez.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

ESTRIOL

Karen Luise Lang e Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2006: item 17.4.1

Apresentação

- Creme vaginal 1 mg/g.

Indicação ^{6, 424, 15}

- Sintomas urogenitais decorrentes de atrofia vaginal pós-menopausa.

Contra-indicações ^{5, 426, 427, 430}

- Tumores estrógeno-dependentes.
- Histórico de tumor mamário.
- Tromboembolismo venoso ou histórico de recorrência.
- Tromboembolismo arterial ativo ou recente.
- Distúrbios hepáticos (ver apêndice C).
- Hiperplasia endometrial.
- Hemorragias vaginais não diagnosticadas.

- Categoria de risco gestacional (FDA): X (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Precauções^{5, 426, 428, 429}

- A administração prolongada de estrógenos aumenta o risco de desenvolvimento de tumores no endométrio. Pacientes em uso prolongado de creme vaginal devem ser avaliadas quanto à proliferação endometrial. Considerar a possibilidade de administrar simultaneamente progestógeno para reduzir o risco.
- Cautela em pacientes com diabetes melito, histórico de nódulos mamários, enxaqueca, endometriose, predisposição a tromboembolismos, doenças da vesícula biliar e porfiria.

Esquemas de administração⁴²⁴⁻⁴²⁸

Adultas

- Esquema inicial: aplicar 0,5 mg, por via intravaginal, diariamente, nos primeiros 7 ou 14 dias.
- Esquema de manutenção: aplicar 0,5 mg, por via intravaginal, 2 a 3 vezes na semana. A duração de tratamento deve ser de 3 a 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{427, 430-432}

- Pequena absorção sistêmica.
- Pico de concentração sérica após aplicação vaginal de 0,5 mg de estriol: 1-2 horas.
- Concentração sérica máxima: 100-160 picogramas/mL, correspondendo aproximadamente à mesma concentração que seria alcançada com uma dose oral de 8 mg. Após a quarta semana de uso, a concentração sérica máxima é significativamente reduzida, provavelmente por aumento do metabolismo pelas células do epitélio vaginal.
- Metabolismo hepático por conjugação, produzindo metabólitos inativos.
- Excreção: preponderantemente renal.

Efeitos adversos^{5, 12, 425, 433, 434, 437}

- Mais freqüentes: irritação vaginal, aumento da sensibilidade das mamas, leucorréia, sangramento vaginal, dor abdominal, prurido genital.
- Menos freqüentes: efeitos sistêmicos e proliferação endometrial são associados ao uso de estrógenos, mas não foram encontrados na literatura pesquisada para o estriol vaginal. Dose única diária, por tempo curto, não acarreta proliferação endometrial.

Interações medicamentosas^{5, 428, 430, 435, 436}

- As interações descritas para estrógenos são menos prováveis com estriol, uma vez que seu metabolismo hepático, com predomínio de reações de conjugação, não envolve o citocromo P450.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

17.4.2 Progestógeno

Medroxiprogesterona é progestógeno usado por via oral em casos de amenorréia secundária e sangramento uterino anormal. Foi utilizado para se contrapor à hiperplasia endometrial determinada por estrógenos isolados na terapia de reposição hormonal, mas a combinação evidenciou mais riscos do que benefícios. Pode ser usado isoladamente para tratar distúrbios vasomotores da menopausa, mostrando-se superior ao placebo e similar ao estrógeno isolado após três meses de tratamento. Não há evidências que comprovem sua eficácia em sintomas urogenitais⁴³⁸. Quando usado sem estrógeno, as doses costumam estar acima de 20 mg/dia. Um ensaio clínico comparou medroxiprogesterona oral a tamoxifeno na terapia adjuvante de câncer de mama⁴³⁹ e de endométrio⁴⁴⁰, não encontrando diferenças significativas entre eles. No estudo WHI⁴⁴¹, a as-

sociação deste hormônio a estrógenos conjugados associou-se a menor risco de câncer colo-retal. As evidências contemporâneas mostram diferença entre os efeitos danosos sobre metabolismo mineral ósseo e incidência de fraturas causados por medroxiprogesterona oral e a forma de depósito injetável. Isso é atribuído ao fato do hormônio ser comumente usado em associação a estrógenos que confeririam um efeito protetor⁴⁴²⁻⁴⁴⁴.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: itens 17.4.2 e 17.4.5

Apresentações

- Comprimidos de 2,5 e 10 mg.
- Solução injetável de 150 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4, 5}

- Contraceção (injeção trimestral).
- Distúrbios vasomotores da menopausa.
- Endometriose.
- Hemorragias uterinas.
- Amenorréia secundária.

Contra-indicações^{1, 4-6}

- Tumores malignos de mama ou em órgãos genitais.
- Hipersensibilidade ao acetato de medroxiprogesterona ou a qualquer componente da formulação.
- Disfunções hepáticas.
- Porfiria.
- Tromboembolismo.
- Hemorragias geniturinárias não diagnosticadas.
- Histórico de abortos espontâneos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Precauções^{1, 4, 5}

- Cautela em pacientes com perda de densidade óssea, retenção de fluidos orgânicos, depressão, convulsões, diabetes, hiperlipidemias, histórico de desenvolvimento de tumores de mama, desordens oftálmicas.
- Sinais e sintomas do climatério podem ser mascarados.
- Evitar terapia prolongada com progestógenos.
- Usar com cautela em pacientes com hepatopatia e nefropatia (ver apêndice D).

Esquemas de administração^{1, 2, 5}

Adultas

Contraceção

- 150 mg, por via intramuscular, nos 7 primeiros dias do ciclo, repetidos a cada 3 meses.
- Após o parto, a administração deve ser realizada no 5º dia posterior ao nascimento ou, em caso de amamentação, após 6 semanas.

Endometriose

- 10 mg, três vezes ao dia, durante 90 dias, iniciando no primeiro dia do ciclo.

Hemorragias uterinas e amenorréia secundária

- 2,5 a 10 mg, durante 5 a 10 dias, iniciando entre o 16º e o 21º dia do ciclo. Repetir por dois ciclos em hemorragias uterinas não funcionais e por três ciclos em amenorréia secundária.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴⁻⁶

- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas, por via oral; aproximadamente 3 semanas, por via intramuscular.
- Metabolização: preponderantemente hepática.
- Eliminação: preponderantemente renal.
- Meia-vida: 12 a 17 horas (oral) ou 50 dias (intramuscular).

Efeitos adversos^{1, 4, 5}

- Mais freqüentes: amenorréia, diminuição da massa óssea, maior retardo na volta da fertilidade (forma de depósito).
- Menos freqüentes: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, icterícia, anafilaxia, osteoporose, galactorréia, síndrome de Cushing.

Interações medicamentosas^{1, 2, 5}

- Fenitoína, carbamazepina, topiramato, fenobarbital, felbamato, rifampicina e griseofulvina podem induzir a metabolização da medroxiprogesterona administrada por via oral.
- Nevirapina, amprenavir, nelfinavir e ritonavir podem induzir a metabolização da medroxiprogesterona administrada oralmente.
- Alprazolam e ciclosporina podem ter seu risco de toxicidade aumentado pela inibição da metabolização hepática.
- Insulina, glibenclamida, metformina e demais agentes hipoglicemiantes podem ser antagonizados pela medroxiprogesterona.
- Varfarina pode ter seu efeito alterado, com redução ou aumento da eficácia anticoagulante. Deve-se evitar a administração simultânea.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) pode induzir a metabolização da medroxiprogesterona, com conseqüente redução da concentração plasmática e comprometimento da eficácia. Deve-se evitar a administração simultânea.
- Bosentana pode reduzir a eficácia contraceptiva. Deve-se orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento.

Orientações às pacientes^{1, 4, 5}

- Em caso de esquecimento de uma dose oral, esta deve ser ingerida assim que possível, desde que o horário da dose seguinte não esteja próximo. Cuidado para não duplicar a dose.
- Caso o intervalo entre as aplicações da forma injetável ultrapasse 3 meses e 14 dias, a hipótese de gravidez deve ser excluída antes de efetuar a próxima administração, e um método de contracepção alternativo deverá ser utilizado durante os 7 dias posteriores.
- As pacientes devem ser alertadas antes do início do tratamento sobre possíveis irregularidades menstruais e um potencial atraso no retorno da fertilidade após a suspensão do uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

17.4.3 Androgênio

Cipionato de testosterona é um éster de testosterona que lhe confere maior lipossolubilidade, permitindo que a solução oleosa seja administrada por via intramuscular a cada duas semanas em hipogonadismo masculino. Seus efeitos variam em adolescentes, idosos e adultos. Em jovens, há o perigo de soldadura das epífises, com permanente cessação de crescimento linear. Em idosos com níveis séricos subnormais, a terapia associou-se a aumento da densidade mineral óssea e massa magra e decréscimo de massa gorda. No entanto, desconhece-se seu efeito sobre hiperplasia benigna de próstata ou câncer prostático⁴⁴⁵. Por seu efeito anabolizante, tem sido indicado para aumentar massa e força musculares em pacientes infectados por HIV⁴⁴⁶. No homem, a testosterona funciona como contraceptivo por supressão da secreção de hormônios luteinizante (LH) e foliculo-estimulante

(FSH) hipofisários. Isso traz como consequência um impedimento importante da produção de esperma. Depois de três a quatro meses de tratamento, 60-70% dos homens não mais ejaculam esperma, e suas contagens de espermatozoides são pequenas. A contracepção hormonal masculina é reversível (retorno às contagens usuais em 4 meses) e não apresenta efeitos adversos sérios, sendo 95% eficaz em prevenir gravidez. Os pesquisadores estudam a combinação de testosterona a progestógenos ou a antagonistas de hormônio liberador de gonadotrofina, para reforçar a supressão da espermatogênese. As formas farmacêuticas investigadas permitem uso oral, injetável ou como implante de ação prolongada⁴⁴⁷.

CIPIONATO DE TESTOSTERONA

Karen Luise Lang

Na Renome 2006: item 17.4.3

Apresentação

- Solução injetável 100 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 5}

- Hipogonadismo.
- Tumores metastáticos de mama em mulheres.
- Obtenção de efeito anabolizante em infectados por HIV.

Contra-indicações^{1, 2, 4, 5}

- Hipersensibilidade à testosterona.
- Tumores de mama em homens.
- Tumores de próstata e hiperplasia benigna de próstata com obstrução.
- Histórico de tumores hepáticos.
- Hipercalcemia.
- Síndrome nefrótica.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Precauções^{1, 2, 4-6}

- Cautela em pacientes com hepatopatia (ver apêndice C), nefropatia (ver apêndice D) ou cardiopatia pré-existente, hipertensão, epilepsia, enxaqueca, apnéia do sono, obesidade, porfiria, diabetes melito.
- Os efeitos variam em adolescentes, idosos e adultos. Em jovens, há perigo de soldadura das epífises, com permanente cessação de crescimento linear. Em idosos, pode haver aumento da densidade mineral óssea e massa magra e decréscimo de massa gorda.
- Exames regulares de próstata e mamas devem ser realizados durante o tratamento.
- A ginecomastia pode ser persistente.

Esquemas de administração^{1, 2}

Adultos

Hipogonadismo

- Dose inicial: 200-250 mg, por via intramuscular, a cada 2 a 3 semanas.
- Manutenção: 250 mg, por via intramuscular, a cada 3 a 6 semanas.

Câncer de mama

- 200-400 mg, por via intramuscular, a cada 2 a 4 semanas.
- Administração: injeção intramuscular profunda no quadrante superior externo do glúteo maior.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Meia-vida: aproximadamente 8 dias.
- Duração de efeito: 2-4 semanas.

Efeitos adversos ^{1, 2, 4, 5}

- Mais freqüentes: prurido, eritema e queimação no local da aplicação, irritação na boca e gengivas.
- Menos freqüentes: gengivite, sabor amargo, distúrbios gastrintestinais, náuseas; disfunções renais; asma, ganho de peso, hipertensão; cefaléia, depressão, ansiedade, parestesia; anomalias e tumores na próstata, dor e aumento do tamanho das mamas, hirsutismo, seborréia, acne, priapismo, desenvolvimento sexual precoce em meninos pré-puberdade, alterações na libido, virilidade feminina e supressão da espermatogênese em homens.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5, 6}

- Bupropiona pode precipitar a ocorrência de convulsões. A administração simultânea com esteróides sistêmicos não é recomendada.
- Ciclosporina tem seu risco de toxicidade aumentado quando administrada simultaneamente à testosterona. Pode ser necessário o ajuste da dose de ciclosporina.
- Insulina, glibenclamida e metformina aumentam risco de hipoglicemia. Os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorados e uma redução da dose dos hipoglicemiantes pode ser necessária durante o tratamento com testosterona.
- Oxifembutazona tem seus níveis séricos aumentados quando administrada simultaneamente à testosterona. O uso simultâneo deve ser avaliado quanto à relação risco-benefício.
- Paclitaxel tem risco de toxicidade aumentado quando administrado simultaneamente à testosterona. O ajuste da dose de ambos pode ser necessário.
- Varfarina e demais anticoagulantes orais podem elevar o risco de hemorragias. Deve-se evitar a administração simultânea.

Orientações aos pacientes ⁴

- Recomendar que sejam feitas consultas freqüentes em casos de tratamentos prolongados, para avaliação do progresso do tratamento.
- Alertar pacientes com diabetes melito quanto à possibilidade de surgir hipoglicemia. Alterações nos níveis de glicose sanguínea ou urinária devem ser notificadas.
- Alertar para notificar se ocorrerem ereções freqüentes ou persistentes, náuseas, vômitos, mudanças de coloração cutânea, edema de membros inferiores, problemas respiratórios e bucais.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Quando armazenado em baixas temperaturas, deve-se agitar antes da administração para solubilizar possíveis cristais formados durante a estocagem.

17.4.4 Contraceptivos hormonais orais

A contracepção é prática amplamente realizada no mundo inteiro. Mesmo assim, há número elevado de gravidezes não-desejadas, metade das quais é eletivamente terminada. O uso típico de métodos contraceptivos reversíveis tem índice de falha de 1,8. Em geral, a falha é motivada por uso imperfeito, e não por inerente ineficácia do método. Altas taxas de suspensão da contracepção provavelmente refletem insatisfação com os métodos disponíveis⁴⁴⁸. As estimativas de falha vêm diminuindo, provavelmente devido a novas abordagens que aumentam a adesão e propiciam maior aceitação pelas usuárias⁴⁴⁹. A escolha do método contraceptivo deve adequar-se às necessidades e condições das pacientes: gravidez proibitiva ou opcional para o casal, relacionamento sexual eventual ou regular, estável ou não, com um ou mais parceiros, desejo de medida contraceptiva de curto ou longo prazo. Idade, condição socioeconômica e cultural, paridade, estado de saúde e adesão são fatores que interessam no aconselhamento.

to⁴⁵⁰. Atualmente, há mais opções contraceptivas do que há alguns anos⁴⁵¹. Em termos de escolha para contracepção, devem ser incluídos critérios específicos, tais como: eficácia contraceptiva (teórica e de uso), segurança (aceitáveis efeitos adversos), reversibilidade (retorno à fertilidade), conveniência (duração do método, modo de administração, presença de amenorréia ou sangramento similar ao menstrual), prevalência de contra-indicações absolutas (intolerância a um ou mais componentes, osteoporose, trombose venosa profunda, hipertensão arterial etc.), vantagens não-contraceptivas, custo suportável e acesso⁴⁵².

Etinilestradiol + levonorgestrel é anticoncepcional oral combinado, monofásico e de segunda geração com eficácia contraceptiva incontestável, mesmo com baixa dosagem estrogênica (inferior a 35 microgramas). Não existem estudos comparativos avaliando a superioridade de compostos de dose baixa (20 microgramas EE) ou ultrabaixa (15 microgramas EE) em desfechos relevantes. Anticoncepcionais de segunda geração apresentam vantagem sobre os de terceira geração, pois esses mostraram o dobro de risco de fenômenos tromboembólicos quando comparados aos primeiros em metanálise de sete estudos⁴⁵³. Revisão Cochrane⁴⁵⁴ de 21 estudos conclui que há insuficiente evidência para determinar diferença entre contraceptivos monofásicos e trifásicos em relação a eficácia, padrões de sangramento ou taxas de abandono de uso. Por isso seus autores recomendam contraceptivos orais monofásicos como primeira escolha para mulheres que iniciam o uso de anticoncepcionais. Contraceptivos orais combinados também são usados para tratar dismenorréia, embora revisão Cochrane conclua pela inexistência de estudos que comprovem esse benefício⁴⁵⁵.

Levonorgestrel é progestógeno usado em contracepção de emergência, ou seja, entre 72 a 120 horas após coito não protegido ou com baixa proteção, para a prevenção de gravidez não desejada⁴⁵⁶. O método tem eficácia inconteste e segurança aceitável. Entre as principais indicações está a relação sexual sem uso de método anticoncepcional, falha conhecida ou presumida do método em uso de rotina, uso inadequado de anticoncepção e abuso sexual. Quando apropriadamente iniciada, até 72 horas depois de coito não protegido, a contracepção de emergência prevenirá 80% de gestações em jovens e mulheres adultas que estão no período fértil e, assim, sob risco de gravidez⁴⁵⁷. Estudos recentes sugerem que não é necessário administrar doses de 0,75 mg de levonorgestrel por comprimido, com intervalo de 12 horas, e que dose única de 1,5 mg tem eficácia semelhante, sem aumento significativo de efeitos adversos^{457, 458}. Tal procedimento deve ser ocasional e não empregado de forma regular, pois há métodos mais eficazes para uso rotineiro. Não há evidências de que essa contracepção reduza o uso de outros métodos de contracepção regular e o uso de preservativo⁴⁵⁹. Informações consistentes devem ser fornecidas às mulheres que requerem contracepção de emergência, evitando as preocupações prevalentes que se relacionam ao reinício do sangramento e a novo intercurso logo após o uso do método. Sua dispensação antecipada pode evitar os problemas relacionados ao tempo disponível para que haja eficácia do método após intercurso desprotegido. Revisão Cochrane⁴⁶⁰ de oito ensaios randomizados mostrou que a dispensação antecipada não reduziu as taxas de gravidez quando comparada à dispensação convencional, apesar do uso aumentado ou do emprego mais precoce. Também não ocorreram maior frequência de intercurso desprotegido, menor uso de condons e mudanças dos métodos contraceptivos habituais.

Noretisterona é progestógeno usado como contraceptivo quando os estrógenos são contra-indicados ou durante a amamentação. Quanto ao último aspecto, revisão Cochrane⁴⁶¹ de cinco estudos concluiu haver evidência limitada sobre o efeito de contraceptivos hormonais sobre a lactação, referentemente a qualidade e quantidade do leite materno. As preparações orais só com progestógenos (minipílulas) têm maior índice da falha (índice de Pearl de 0,5 em 100

mulheres/ano) do que as combinações orais, pois são insuficientes para inibir a ovulação (somente 60% a 80% dos ciclos)⁴⁶². A eficácia contraceptiva de noretisterona pode ser perdida em 27 horas após a última dose.

ETINILESTRADIOL + LEVONORGESTREL

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.4.4

Apresentação

- Comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg.

Indicação ^{1, 2, 5}

- Contracepção.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Arritmias.
- Valvopatias.
- Distúrbios tromboembólicos.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.
- Doença cardíaca associada com hipertensão pulmonar ou risco de embolia.
- Enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Diabetes com comprometimento vascular.
- Adenomas ou carcinomas hepáticos.
- Distúrbios hepáticos.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Porfiria.
- Tumores mamários ou geniturinários.
- Hemorragia vaginal não-diagnosticada.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Precauções ^{1, 2, 5}

- Cautela quando há tabagismo (acima de 15 cigarros/dia), idade superior a 35 anos, depressão, diabetes, obesidade, hipertensão, enxaqueca, histórico familiar de tumor de mama e de tromboembolismo, hiperlipidemias.
- Pode ocorrer aumento de risco para tromboembolismo venoso, retenção de fluidos e alterações visuais, especialmente com o uso de lentes de contato.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}

Adultas

- Um comprimido por dia, por via oral, durante 21 dias. Em seguida aguardar um intervalo de 7 dias, período em que a menstruação deve ocorrer. Após esse intervalo, um novo curso de tratamento deve ser iniciado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- Pico de concentração plasmática: etinilestradiol (78 minutos), levonorgestrel (90 a 96 minutos).
- Metabolização preponderantemente hepática.
- Excreção: fecal e urinária.
- Meia-vida: etinilestradiol (18 horas), levonorgestrel (36 horas).

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 7}

- Mais freqüentes: edema periférico, aumento de volume e sensibilidade das mamas, náusea, anorexia, sensação de plenitude gástrica, vômitos, diarreia, dor de cabeça, alterações da libido.
- Menos freqüentes: alteração na freqüência do fluxo menstrual, sangramento de escape, hipo ou amenorréia, tumores de mama, icterícia colestática, redução da tolerância à glicose, edema, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, tromboembolismo, infarto do miocárdio, aumento de triglicerídeos

e LDL colesterol, depressão, ansiedade, vertigem, propensão à candidíase vaginal, intolerância a lentes de contato, melasma, cloasma, *rash* cutâneo, acne, hirsutismo (levonorgestrel tem o maior potencial androgênico dentre os progestógenos associados em contraceptivos orais combinados).

Interações medicamentosas ^{1, 2, 5}

- A eficácia contraceptiva pode ser comprometida por fármacos indutores da metabolização, como certos antibióticos, anticonvulsivantes, entre outros.
- Pacientes utilizando amoxicilina, demais penicilinas ou tetraciclina devem ser orientadas para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento antimicrobiano. Eritromicina e demais macrolídeos podem induzir a metabolização, comprometer a eficácia contraceptiva e elevar o risco de hepatotoxicidade.
- Carbamazepina, felbamato, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, primidona, rifampicina, rifapentina, rifabutina e topiramato aceleram a metabolização de contraceptivos hormonais, podendo reduzir sua eficácia.
- Alguns anti-retrovirais (amprenavir, nelfinavir, ritonavir e nevirapina) induzem a metabolização, com possível perda da eficácia dos contraceptivos. Fosamprenavir pode ter sua concentração sérica reduzida e alterar a metabolização do contraceptivo, além de elevar o risco de hepatotoxicidade.
- Micofenolatos (de mofetila ou de sódio) podem acelerar a metabolização do levonorgestrel, reduzindo a eficácia do contraceptivo.
- Isotretinoína pode reduzir a eficácia contraceptiva pela alteração de características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.
- Rosuvastatina e valdecoxibe podem reduzir a metabolização do contraceptivo, elevando as concentrações plasmáticas e a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos.
- Benzodiazepínicos, cafeína, ciclosporina, corticóides e teofilina têm risco de efeitos adversos aumentados.
- Insulina, glibenclâmida, metformina e demais agentes hipoglicemiantes aumentam o risco de hipoglicemia.
- Lamotrigina pode ter seu metabolismo alterado, com variação das concentrações plasmáticas. As doses do anticonvulsivante devem ser cuidadosamente monitoradas e ajustadas em mulheres em terapia simultânea com contraceptivos hormonais.
- Varfarina pode ter seu efeito alterado, com redução ou aumento da eficácia anticoagulante. A utilização simultânea deve ser evitada.
- Voriconazol pode ter seu metabolismo inibido e inibir o metabolismo do contraceptivo.

Orientações às pacientes ^{1, 5}

- Alertar para a importância de obedecer rigorosamente ao horário, diariamente.
- Informar que intervalos de administração superiores a 24 horas podem comprometer a eficácia contraceptiva. Recomendar a utilização de métodos contraceptivos adicionais durante os 7 dias subsequentes ao esquecimento.
- Orientar para o possível esquecimento de uma dose: ingerir assim que a paciente lembrar. Se o horário já estiver próximo da dose seguinte, as duas doses devem ser ingeridas. O esquecimento de doses deve sempre ser relatado ao médico.
- Orientar para a adoção de medidas contraceptivas adicionais durante 7 dias, se houver vômitos ou diarreia intensa até 2 horas após a ingestão de qualquer dose.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

LEVONORGESTREL

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 17.4.4

Apresentação

- Comprimido 1,5 mg.

Indicação ^{1, 2, 5}

- Contraceção de emergência.

Contra-indicações ^{1, 2, 5}

- Sangramento genital de etiologia desconhecida.
- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.
- Porfiria.

Precauções ^{1, 2, 5, 13}

- Cautela em pacientes com diabetes e doença hepática (ver apêndice C).
- Não protege contra infecção por HIV ou qualquer doença sexualmente transmissível.
- Não é eficaz para interromper gravidez existente.
- Não é recomendado para uso como contraceptivo de rotina.
- Não é recomendado antes da menarca.
- Se ocorrer vômito no espaço de 1 a 3 horas após ingestão, pode ser administrada uma dose de substituição. Se for necessário antiemético, deve-se optar por domperidona.
- O produto pode ser usado durante o ciclo menstrual.

Esquemas de administração ^{1, 5, 463-465}

Adultas e jovens acima de 16 anos

- Dose única de 1,5 mg, por via oral, ingerida preferencialmente até 72 horas após relação sexual desprotegida. Eficácia ainda se mantém até 120 horas após o intercuro sexual desprotegido.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹³

- Meia-vida de eliminação: 11 a 45 horas.

Efeitos adversos ^{2, 5}

- Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, cefaléia e alterações no apetite.
- Irregularidades menstruais, dor abdominal, fadiga, sensibilidade mamária.

Interações medicamentosas ²

- Fosfenitoína reduz eficácia de levonorgestrel.
- Levonorgestrel aumenta risco de efeitos adversos de tacrina.

Orientações à paciente ⁵

- Orientar para ingerir no máximo até 72 horas após relação sexual desprotegida, para obter eficácia.
- Orientar para ingerir o comprimido com alimento ou leite para evitar desconforto gástrico.
- Orientar para a possível ocorrência de vômito em 1 a 3 horas após tomar o comprimido; se ocorrer, repetir a dose.
- Alertar para a possibilidade de atraso ou adiantamento da próxima menstruação. Recomendar um método de barreira até a próxima menstruação.
- Reforçar a necessidade de notificar se houver dor no baixo ventre, que pode ser sinal de gravidez ectópica.
- Alertar para não adotar o método de proteção contraceptiva de emergência como método regular de controle de natalidade.

Aspectos farmacêuticos ¹³

- Armazenar em temperatura ambiente em recipiente bem fechado.

NORETISTERONA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 17.4.4

Apresentação

- Comprimido 0,35 mg.

Sinonímia^{5, 13}

- Noretindrona.

Indicação^{1, 2, 5}

- Contraceção durante a amamentação.

Contra-indicações^{1, 2, 5}

- Doença hepática aguda.
- Tumores benignos ou malignos.
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.
- Carcinoma de mama conhecido ou suspeito.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).
- Sangramento genital anormal de causa desconhecida.

Precauções^{2, 5, 13}

- Cautela em portadoras de fatores de risco para doença cardiovascular: fumo, diabetes, hiperlipidemia, história familiar de doença coronariana.
- Cistos ovarianos funcionais/atresia folicular.
- Gravidez ectópica e sangramento genital irregular podem ocorrer.
- Carcinoma hormônio-dependente.
- Evitar uso em insuficiência hepática.
- Lactação (ver apêndice B).
- A eficácia contraceptiva de noretisterona pode ser perdida em 27 horas após a última dose.
- Nutrizes devem iniciar a administração da noretisterona pelo menos três dias após o parto.

Esquemas de administração^{2, 13}

Adultas e adolescentes

- 0,35 mg, por via oral, todas as noites, no mesmo horário, sem interrupção, começando no dia 1 do ciclo. Se atrasar mais de 3 horas, a proteção contraceptiva pode ser perdida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 13 horas.

Efeitos adversos^{2, 5}

- Aumento na pressão arterial.
- *Rash* cutâneo, com ou sem prurido, melasma ou cloasma e perda de pêlos.
- Porfiria aguda, intermitente.
- Galactorréia, sensibilidade e plenitude mamária.
- Elevação nos níveis de glicose sanguínea.
- Edema conseqüente a retenção líquida, ganho ou perda de peso.
- Alterações na concentração plasmática lipídica.
- Náusea, alterações no apetite, cólicas abdominais.
- Aumento nos níveis de protrombina e fatores VII, VIII, IX e X da coagulação, o que pode contribuir para aumentar risco de doença tromboembólica.
- Cefaléia, irritabilidade, depressão, cansaço, fraqueza, tontura e dificuldade para adormecer.
- Alterações no fluxo menstrual e amenorréia.
- Masculinização de fetos femininos e outros defeitos teratogênicos.

Interações medicamentosas ²

- Noretisterona associada a valdecoxibe pode resultar em aumento da exposição à noretisterona.
- Efeito contraceptivo reduzido por: amprenavir, nelfinavir, ritonavir, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, griseofulvina, nevirapina, oxcarbazepina, primidona, rifamicinas, tacrolimo sistêmico, topiramato.
- Metabolismo de progestógenos é inibido por ciclosporina e erva-de-são-jão.
- Progestógenos antagonizam efeitos hipoglicemiantes de antidiabéticos (metformina) e efeitos anticoagulantes de cumarinas e fenindiona.
- Progestógenos reduzem concentração plasmática de lamotrigina.
- Progestógenos aumentam concentração plasmática de selegilina.
- Progestógenos associados à terbinafina podem favorecer sangramento.

Orientações à paciente ^{2, 5, 13, 465}

- Se iniciar em dia diferente do 1º dia da menstruação orientar para a necessidade de usar método de barreira a cada relação sexual nas primeiras 48 h. Tomar o mesmo cuidado se ocorrer vômito em até 4 horas após a administração ou diarreia.
- Orientar que pode ser administrado inclusive durante o período menstrual.
- Alertar para a possível ocorrência de sangramento anormalmente excessivo ou prolongado (por exemplo, por mais de 8 dias), amenorréia ou dor abdominal intensa.
- Alertar para o risco de gravidez caso esqueça de tomar algum comprimido. Se esquecer de ingerir um comprimido, tomar o mais rápido que lembrar e o próximo na hora correta. Se demorar mais de 3 horas não haverá proteção anticoncepcional. Continuar normalmente, mas usar método de barreira pelos próximos 2 dias. Se tiver ocorrido relação sexual neste período, usar o contraceptivo de emergência.
- Orientar para o uso após o parto: iniciar após 3 semanas, se ingerido antes pode aumentar o risco de sangramento.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁶⁵

- Armazenar a temperatura ambiente (25 °C), em recipiente muito bem fechado.

ATENÇÃO: todos os contraceptivos contendo apenas progestógeno são adequados para uso alternativo aos contraceptivos combinados, antes de cirurgia eletiva, antes de todas as cirurgias nas pernas ou daquelas que exigem imobilização prolongada dos membros inferiores.

17.4.5 Contraceptivos hormonais injetáveis

A contracepção injetável está indicada em mulheres que desejam duração prolongada por ter dificuldade de aderir à tomada diária do anticoncepcional oral ou que apresentam problemas de absorção entérica (doença inflamatória intestinal). Pode ser feita só com progestógeno isolado ou a combinação de estrogênio e progestógeno. Esta permite minimização de alguns efeitos adversos das preparações injetáveis só com progestógeno. São muitas as combinações possíveis para injeção intramuscular mensal. Os contraceptivos combinados injetáveis inibem primariamente a ovulação e apresentam as mesmas indicações e contra-indicações dos orais combinados. As combinações injetáveis induzem sangramento similar ao menstrual regularmente, a cada três semanas após a injeção (22º dia). Isso constitui uma vantagem sobre os contraceptivos injetáveis só progestogênicos em mulheres que desejam um fluxo mensal como segurança de não-gravidez. As combinações injetáveis apresentam similar perfil de efeitos adversos das orais⁴⁵².

Medroxiprogesterona é contraceptivo injetável só progestogênico. Em sua forma de depósito pode ser administrado por via intramuscular a cada três meses. O outro representante é enantato de noretisterona, administrado a cada dois meses. Ambos são altamente eficazes, mas diferem em frequência de administração e custo. Revisão Cochrane⁴⁶⁶ de dois estudos comparou os dois contraceptivos, não mostrando diferença significativa em abandono de tratamento ou de gravidez acidental. Mulheres em uso de acetato de medroxiprogesterona foram 21% mais propensas a desenvolver amenorréia. Também não houve diferenças significativas em relação a peso corporal e pressão arterial. Uma das preocupações com contraceptivo só progestogênico é a diminuição de massa óssea. Ensaio clínico randomizado⁴⁶⁷ avaliou 123 adolescentes usuárias de injeções de acetato de medroxiprogesterona a cada 12 semanas e randomizadas para adicionalmente receber injeções mensais de cipionato de estradiol ou placebo. Depois de 2 anos, o grupo estradiol aumentou em 2,8% a densidade mineral óssea basal medida na espinha lombar, enquanto o grupo placebo a diminuiu em 1,8% (*P* inferior a 0,001). No colo do fêmur, os valores foram + 4,7% versus -5,1% (*P* inferior a 0,001), respectivamente. Tais resultados sugerem que a suplementação estrogênica protege o tecido ósseo de adolescentes que recebem injeções de acetato de medroxiprogesterona. O retorno à fertilidade é mais rápido do que com acetato de medroxiprogesterona isolado, ocorrendo entre 2 a 4 meses após a última dose em pacientes que utilizaram o método por 3 meses.

Valerato de estradiol + enantato de noretisterona é associação contraceptiva injetável para uso mensal. Sua eficácia é equivalente a de contraceptivo só progestogênico e a de contraceptivos orais combinados. Revisão Cochrane⁴⁶⁸ comparando acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg com valerato de estradiol + enantato de noretisterona mostrou que este determinou menos suspensão de uso em geral e devida a amenorréia ou sangramento prolongado do que acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. Porém, essas diferenças não foram detectadas em todos os estudos comparativos. O grupo que recebeu valerato de estradiol + enantato de noretisterona teve sangramento cíclico mais regular e menos períodos de sangramento prolongado do que o grupo acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. Os grupos não diferiram quanto às taxas de amenorréia. As taxas anuais de gravidez foram inferiores a 0,4% e a 0,2% com valerato de estradiol + enantato de noretisterona e acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, respectivamente⁴⁶⁹. Outra revisão Cochrane⁴⁷⁰ de três ensaios randomizados e controlados por placebo não encontrou evidência de associação entre contraceptivo injetável e aumento de peso.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

(ver página 726)

ENANTATO DE NORETISTERONA + VALERATO DE ESTRADIOL

Karen Luise Lang e Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2006: item 17.4.5

Apresentação

- Solução injetável de (50 mg + 5 mg)/mL.

Indicação^{5, 6}

- Contracepção (mensal).

Contra-indicações^{5,6}

- Tumores hepáticos benignos ou malignos.
- Doenças hepáticas.
- Porfiria.
- Tumores de mama.
- Neoplasias estrógeno-dependentes.
- Hemorragia vaginal não-diagnosticada.
- Desordens tromboembólicas.
- Doença cardiovascular.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Precauções⁵

- Cautela quando há tabagismo (acima de 15 cigarros/dia), idade superior a 35 anos, diabetes, hipertensão, cistos ovarianos, endometriose, hiperlipidemias, hipotireoidismo e hipocalcemia.
- Pode ocorrer aumento de risco para tromboembolismo venoso e doenças cardiovasculares.
- Pode ocorrer aumento da incidência de gravidez ectópica.

Esquemas de administração¹³

Adultas e adolescentes

- A dose unitária deve ser administrada por via intramuscular no primeiro dia do ciclo menstrual e repetida a cada trinta dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4-6, 471-474}

- Ambos são pró-fármacos, sendo biotransformados, por hidrólise, às formas ativas encontradas na circulação sanguínea (noretisterona e estradiol).
- Biodisponibilidade (enantato de noretisterona): cerca de 100%.
- Metabolização: preponderantemente hepática.
- Excreção: renal e fecal.
- O efeito de supressão da ovulação depende da manutenção de concentrações plasmáticas efetivas de ambos os fármacos e, em cerca de 50% das mulheres, a ovulação ocorre em até 120 dias após a última injeção.

Efeitos adversos⁴⁷³⁻⁴⁷⁷

- Em relação a outros contraceptivos, o número de estudos clínicos com a associação valerato de estradiol + enantato de noretisterona é consideravelmente menor, sendo a maioria estudos realizados na Ásia ou América Latina. Não foram encontradas avaliações epidemiológicas do risco associado ao uso deste medicamento.
- Os efeitos adversos são geralmente associados às formas ativas noretisterona e estradiol, mas para o enantato de noretisterona a incidência de crises de porfiria parece significativamente maior em comparação à outra forma de éster (acetato de noretisterona), mais comumente empregada.
- Mais frequentes: edema periférico, cefaléia, irregularidades menstruais (especialmente no início do tratamento), ganho de peso, redução do HDL colesterol.
- Menos frequentes: aumento e sensibilidade das mamas, amenorréia, dismenorréia, hipertensão, náusea, acne.

Interações medicamentosas⁵

- A maior parte das interações relatadas na literatura para os fármacos desta associação é de caráter geral para estrógenos ou progestógenos e foi documentada em situações de uso de associações diversas. Não foram encontrados relatos de interações específicos para valerato de estradiol + enantato de noretisterona.

Orientações às pacientes ^{13, 473}

- Orientar para buscar a exclusão da hipótese de gravidez e utilização de método alternativo de contracepção durante 7 dias caso o intervalo entre as aplicações ultrapasse 33 dias.
- Antes do início do tratamento, alertar as pacientes sobre possíveis irregularidades menstruais e potencial atraso no retorno da fertilidade após a suspensão do uso do medicamento.
- Informar que a combinação injetável induz sangramento similar ao menstrual, regularmente, a cada 3 semanas após a injeção (22º dia).

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Deve-se manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

17.4.6 Indutores de ovulação

Citrato de clomifeno é um bloqueador de receptor estrogênico central, aumentando a produção e a secreção de hormônio foliculo-estimulante (FSH). Tem eficácia no tratamento de subfertilidade associada com oligo-ovulação. Porém, se associa a gravidez múltipla e potencialmente aumenta os riscos de câncer de ovário quando usado por mais de 12 ciclos. Revisão Cochrane⁴⁷⁸ evidenciou que citrato de clomifeno não foi mais eficaz que placebo ou não-tratamento nas taxas de gravidez clínica por paciente. Os autores da revisão concluem que não parece haver benefício clínico com o uso de clomifeno e que, dado seu uso disseminado, é preciso investigá-lo de maneira mais apropriada para estabelecer sua segurança em mulheres com infertilidade não explicada. Outro problema é o desenvolvimento de resistência ao tratamento, pelo que alternativas (tamoxifeno, dexametasona, bromocriptina e inibidores da aromatase) são propostas. Em outra revisão Cochrane⁴⁷⁹, clomifeno aumentou a taxa de gravidez comparativamente a placebo, mas não diferiu de tamoxifeno. A associação de clomifeno a tamoxifeno ou letrazol e anastrozol ou cetoconazol ou bromocriptina não superou os efeitos de clomifeno isolado. Porém sua associação a dexametasona melhorou significativamente a taxa de gravidez comparativamente a clomifeno isolado, o mesmo acontecendo quando clomifeno foi precedido por tratamento com contraceptivos orais combinados. Em revisão do *Clinical Evidence*⁴⁸⁰, confirmou-se a superioridade de clomifeno em relação a placebo e sua similaridade com tamoxifeno. Em mulheres com ovários policísticos, a associação de clomifeno com metformina aumentou as taxas de ovulação em seis meses em comparação a clomifeno isolado. Houve associação com gravidez múltipla em 2-13% das mulheres com infertilidade de todas as causas tratadas com clomifeno em comparação a taxas espontâneas (1-2%) em mulheres norte-americanas e europeias. Houve chance três vezes maior de incidência de câncer de ovário em mulheres tratadas em relação à incidência esperada na população em geral.

CITRATO DE CLOMIFENO

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.4.6**Apresentação**

- Comprimido de 50 mg.

Indicação ^{1, 2, 5}

- Tratamento de infertilidade por falha ovulatória em mulheres que desejam engravidar.

Contra-indicações ^{1, 2, 5, 6}

- Hipersensibilidade ao clomifeno ou a qualquer componente da formulação.
- Distúrbios hepáticos graves.

- Cistos ovarianos.
- Tumores hormônio-dependentes.
- Hemorragias uterinas de causa desconhecida.
- Categoria de risco na gravidez: X (ver apêndice A).
- Disfunções tireoidiana e adrenal não-controladas em presença de tumor pituitário.

Precauções ^{1, 2, 5, 6}

- Distúrbios visuais (descontinuar ou realizar exame oftálmico).
- Síndrome de hiperestimulação ovariana (descontinuar o tratamento imediatamente).
- Síndrome do ovário policístico (cistos podem aumentar durante o tratamento).
- Fibrose uterina.
- Dor abdominal.
- Hepatopatia (ver apêndice C).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{1, 2, 5}

Adultas

- Primeiro curso: 50 mg/dia, por via oral, durante 5 dias, preferencialmente no segundo dia após o início da menstruação ou a qualquer momento quando o ciclo tiver cessado. A maioria das pacientes ovula após o primeiro curso de tratamento.
- Segundo curso: 100 mg/dia, por via oral, durante 5 dias, 30 dias após a primeira administração; a ser realizado em caso de ausência de ovulação. Não se deve aumentar a dose ou a duração de uso.
- Terceiro curso: 100 mg/dia, por via oral, durante 5 dias, 30 dias após a segunda administração. Se a ovulação não ocorrer após o terceiro curso, não se recomenda continuar o tratamento, e a paciente deve ser reavaliada.
- Caso a gravidez não ocorra após três tentativas, a continuação do tratamento não seria recomendada além de um total de 6 ciclos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Bem absorvido no trato gastrointestinal.
- Início da ação: a ovulação normalmente ocorre 4 a 10 dias após o término do tratamento, sendo que esse tempo pode variar de acordo com a paciente ou o ciclo.
- Pico de concentração plasmática: 6-7 horas.
- Meia-vida: 5-7 dias.
- Metabolismo preponderantemente hepático.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5}

- Mais freqüentes: fogachos, aumento ovariano, aumento e dor em mamas, irregularidades menstruais, síndrome pré-menstrual, distúrbios visuais, depressão, cefaléia, náuseas e vômitos, distensão abdominal, tromboembolismo.
- Menos freqüentes: *rashes* cutâneos, alopecia (reversível), poliúria.

Interações medicamentosas ^{1, 2, 4-6}

- Danazol diminui o efeito de clomifeno que, por sua vez, reduz a resposta a estradiol.

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Reforçar a necessidade de obedecer rigorosamente ao horário de administração.
- Orientar para o possível esquecimento de uma dose: ingerir assim que a paciente lembrar. Se o horário já estiver próximo da dose seguinte, as duas doses devem ser ingeridas. O esquecimento de doses deve sempre ser relatado ao médico.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

17.4.7 Medicamentos que atuam na contratilidade uterina

Ergometrina é ergótico usado no terceiro estágio do parto para reduzir o risco de hemorragia pós-parto. Para perdas sangüíneas de menos de 500 mL, parecer ser superior a oxitocina, não havendo diferenças significativas quando as perdas são de 2.000 mL ou mais. Ergometrina induz mais efeitos adversos maternos do que ocitocina. É preciso fazer balanço entre risco e benefício ao prescrever esse medicamento⁴⁸¹. Apesar dos efeitos adversos, a comparação entre uso de ergometrina e manejo expectante privilegia a primeira, reduzindo perda sangüínea materna, hemorragia pós-parto de mais de 500 mL e terceiro estágio prolongado⁴⁸². Não houve vantagens ou desvantagens aparentes sobre o recém-nascido. O uso profilático do ergótico no terceiro estágio do parto foi motivo de revisão Cochrane⁴⁸³, objetivando determinar eficácia e segurança em comparação a não-uso de contratores uterinos. Os ergóticos administrados por vias intramuscular ou intravenosa diminuíram perda média de sangue e hemorragia pós-parto. O risco de retenção placentária ou necessidade de remoção manual foi inconsistente. Houve aumento de vômito, pressão arterial e dor que requereu analgesia, especialmente com uso de via intravenosa. Um estudo comparou ergometrina a placebo, sem evidenciar benefício significativo.

Nifedipino é bloqueador dos canais de cálcio com uso contemporâneo restrito como tocolítico em mulheres em parto prematuro. Revisão sistemática⁴⁸⁴ que incluiu 12 ensaios clínicos randomizados (n = 1029) demonstrou que os bloqueadores dos canais de cálcio são superiores a qualquer outro tocolítico (agonistas beta-adrenérgicos principalmente) em deter o trabalho de parto por sete dias e em reduzir o número de nascimentos antes de 34 semanas de gravidez. Também houve menor suspensão de tratamento por reações adversas graves. Houve redução significativa da incidência de síndrome de angústia respiratória em 37%, enterocolite necrosante em 79%, hemorragia intraventricular em 41% e icterícia neonatal em 27%. Nifedipino é hoje primeira escolha para deter o trabalho de parto prematuro com melhora dos desfechos neonatais (evidência de nível II).

Ocitocina é hormônio hipofisário usado na indução do parto no terceiro trimestre. Um dos principais determinantes da resposta à indução com ocitocina é o grau de modificação cervical, medido por meio do escore de Bishop. Quando superior a quatro, geralmente há boa resposta. Para valores mais baixos, os índices de falha são muito altos. Na pré-indução, ocitocina, empregada em baixas doses por períodos prolongados, determina apagamento e amolecimento do colo e promove aumento do número de seus receptores no miométrio⁴⁸⁵. Ocasionalmente há percepção de contrações pela paciente, permitindo o descanso nessa fase inicial. Após 12 a 18 horas, reavaliam-se as condições do colo. Se houve aumento no escore de Bishop, infunde-se ocitocina em doses progressivamente maiores para realizar a indução⁴⁸⁶. No entanto, ocitocina não é considerada agente de primeira escolha dentre os agentes modificadores do colo, porque demanda muitas horas para produzir apagamento do colo. É mais comumente usada em presença de ruptura de membranas, espontânea ou artificial. Em revisão Cochrane⁴⁸⁷ de 58 estudos a comparação entre ocitocina e prostaglandina E2 intravaginal ou intracervical mostrou mais benefício com a última. Em mulheres com membranas rotas, os resultados foram similares. O uso profilático de ocitocina foi proposto no terceiro estágio do parto, objetivando diminuir hemorragia pós-parto. Porém, as evidências são escassas, apesar de haver tendência a favorecer ergóticos isolados em comparação a ocitocina isolada⁴⁸⁸. Oxitocina é também usada como agente indutor do parto.

18	MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS EM PELE, MUCOSAS E FÂNEROS.	749
18.1	Anestésico local.	749
	cloridrato de lidocaína	749
18.2	Antiinfetantes	749
	cetoconazol	751
	gliconato de clorexidina	751
	metronidazol	751
	nistatina	751
	nitrato de miconazol	751
	permanganato de potássio	751
	sulfadiazina de prata.	751
18.3	Antipruriginoso e antiinflamatório.	752
	acetato de hidrocortisona.	752
	dexametasona	754
18.4	Agentes ceratolíticos e ceratoplásticos.	755
	ácido salicílico	756
	alcatrão mineral	757
	pasta d'água	758
	peróxido de benzoíla.	758
	podofilina	759
18.5	Escabicida e pediculicida.	760
	permetrina.	760
18.6	Outros	761
	óleo mineral	762

Na Rename 2006: item 17.4.7

Apresentação

- Solução injetável 200 microgramas/mL.

Sinonímia^{5, 6, 13}

- Ergonovina.
- Ergobasina.

Indicações^{1, 5, 6, 13}

- Tratamento e profilaxia de hemorragia pós-parto e pós-aborto, devida a atonia uterina.

Contra-indicações^{1, 5, 6, 13}

- Hipersensibilidade ao ergot e produtos derivados.
- Indução de parto.
- Ameaça de aborto espontâneo, eclâmpsia, pré-eclâmpsia.
- Amamentação.
- Sepsis.
- Insuficiências hepática e renal graves.

Precauções^{1, 2, 5, 6, 13}

- Cautela em: doença cardíaca, estenose de valva mitral, doença vascular obliterante, comunicações (*shunts*) venoarteriais, hipertensão, porfiria.
- Não recomendada para uso rotineiro prévio à expulsão da placenta.
- Pacientes com deficiência de cálcio podem não responder à ergometrina.
- Evitar uso prolongado pelo risco de ergotismo.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 5, 13}

Adultas e adolescentes

- Doses de 200 microgramas, por via intramuscular, repetidas a cada 2 ou 4 horas, se necessário. Repetição não deve ser feita com frequência superior a 2 a 4 horas, ou por mais de 5 doses.
- Doses de 250 a 500 microgramas, por via intravenosa lenta, apenas em emergências.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{5, 6}

- Início das contrações: 7 a 8 minutos (via intramuscular) e 40 segundos (via intravenosa).
- Duração da dose única: 3 horas ou mais, por vias intramuscular ou intravenosa.
- Eliminação hepática.

Efeitos adversos^{1, 2, 5, 6, 13}

- Hipertensão, possivelmente grave. Hipotensão também foi descrita.
- Dor torácica, palpitações, bradicardia e outras arritmias.
- Náusea, vômito, cefaléia, diarreia, tontura, zumbidos.
- Reações alérgicas, inclusive choque.
- Edema pulmonar, dispnéia, broncoespasmo.
- Dor que requer analgesia, especialmente com uso de via intravenosa.
- Ergotismo (náuseas, vômitos, isquemia vasoespástica), com menor frequência que ergotamina.

Interações medicamentosas^{2, 5, 6}

- Ergometrina associada aos fármacos seguintes pode resultar em aumento no risco de ergotismo agudo: antibióticos macrolídeos, cetoconazol, clotrimazol, delavirdina, efavirenz, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, lopinavir, metronidazol, naratriptana, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, sumatriptana, tipranavir, zileutona, zolmitriptana.
- Aumento no risco de gangrena nas extremidades: associação de ergometrina com dopamina.
- Halotano reduz efeito da ergometrina no útero grávido.

Orientação à paciente ⁵

- Alertar para o fato de que podem surgir reações como prurido, edema facial, nas mãos, boca e orofaringe, angina, dispnéia, lipotímia, convulsões, sudorese, cianose na pele ou unhas.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 5, 6, 13}

- Diluir a dose para um volume de 5 mL com solução de cloreto de sódio a 0,9% antes da administração.
- Para uso intravenoso, o maleato de ergometrina é compatível em solução com amicacina, cefapirina, dextrano, procaína, bicarbonato de sódio. É também compatível em vários tipos de solução.
- Ergometrina injetável pode deteriorar ou degradar se exposta a altas temperaturas. A solução escurece, por isso deve ser protegida da luz. Deve ser armazenada sob refrigeração.

NIFEDIPINO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Renome 2006: item 17.4.7**Apresentação**

- Cápsula ou comprimido 10 mg.

Indicação ^{1, 5, 6, 13}

- Tratamento tocolítico em parto prematuro não-complicado, antes de 34 semanas de gravidez.

Contra-indicações ^{1, 6, 13}

- Porfiria.
- Hipersensibilidade ao nifedipino ou a componentes da fórmula.

Precauções ^{1, 5, 6, 13}

- Insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Gravidez (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 489}**Adultas e adolescentes**

- 60 a 160 mg por via oral, divididos em 3 a 4 doses diárias e ajustados de acordo com a atividade uterina. Pode-se iniciar com 30 mg por via oral, seguidos de 10 a 20 mg a cada 6 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 13}

- Alimento parece reduzir a velocidade, mas não a extensão da absorção do nifedipino em cápsulas convencionais.
- É extensamente metabolizado no fígado.

Efeitos adversos ^{5, 13}

- O nifedipino, empregado como tocolítico, apresenta efeitos adversos mínimos para mãe e feto.
- Discreta queda transitória da pressão arterial diastólica, rubor facial, cefaléia e tontura.
- *Rash*, prurido, urticária.

Interações medicamentosas ^{1, 5, 6}

- Fenobarbital, fenitoína e rifampicina possivelmente reduzem efeito do nifedipino.
- Tiopental aumenta o efeito hipotensivo.
- O uso concomitante com o sulfato de magnésio parenteral aumenta o risco de bloqueio neuromuscular.

Orientação à paciente ⁵

- Alertar para não ingerir bebida alcoólica enquanto fizer uso deste medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 13}

- Proteger da umidade e da luz, armazenar abaixo de 30 °C.

OCITOCINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2006: item 17.4.7

Apresentação

- Solução injetável 5 UI/mL.

Indicações ^{1, 2, 6, 13}

- Indução de parto no terceiro trimestre.
- Pré-indução: apagamento e amolecimento do colo uterino (após ruptura de membranas).
- Profilaxia e tratamento de hemorragia pós-parto.

Contra-indicações ^{1, 2, 5, 6}

- Sofrimento fetal quando o parto não é iminente.
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Emergências obstétricas.
- Desproporção cefalopélvica significativa.
- Posição fetal desfavorável.
- Hiperatividade ou hipertonia uterina.
- Parto vaginal contra-indicado ou desaconselhado.
- Indução de parto eletivo.
- Toxemia grave, pré-eclâmpsia ou doença cardiovascular grave.
- Contrações uterinas hipertônicas.

Precauções ^{1, 2, 5, 6, 13}

- Recomenda-se observação contínua, por equipe treinada, de toda paciente que receba ocitocina por via intravenosa.
- Monitorizar mãe e feto durante a administração, para evitar complicações.
- Cautela em paciente com idade acima de 35 anos ou com história de secção cesariana do segmento inferior uterino.
- Restringir ingestão líquida porque ocitocina tem ação antidiurética. Pode ocorrer intoxicação por água, com convulsões, coma e morte, se a infusão contínua de ocitocina for associada a grande quantidade de fluido administrado por via oral. Pode ocorrer convulsão fetal. Nenhuma paciente deve receber mais de 3 L de solução contendo ocitocina.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 6, 13}

Adultas e adolescentes

Indução de parto

- 0,001 a 0,002 unidades/minuto, por infusão intravenosa contínua, com aumentos da mesma quantidade em intervalos de 30 minutos até atingir o máximo de 3 a 4 contrações a cada 10 minutos; velocidade máxima: 0,02 unidades/minuto. Máximo: 5 unidades/dia.
- Importante: monitorizar frequência cardíaca fetal e motilidade uterina para a titulação de dose; interromper imediatamente se houver hiperatividade uterina ou sofrimento fetal.

Prevenção de hemorragia pós-parto

- 5 a 10 unidades, por via intramuscular ou intravenosa lenta, imediatamente após nascimento.

Tratamento de hemorragia pós-parto

- 10 a 40 unidades, por via intravenosa, adicionadas ao líquido de infusão (máximo de 40 unidades/2.000 mL); ajustar velocidade de infusão para manter contrações e controlar atonia uterinas.
- Em casos graves: 10 unidades por injeção intramuscular, seguida por infusão intravenosa de um total de 40 unidades administradas na velocidade de 0,02-0,04 unidades por minuto; iniciar após eliminação da placenta.
- Antes da administração intravenosa, a ocitocina deve ser diluída: adicionar 10 unidades a 1 litro de cloreto de sódio a 0,9%, Ringer lactato ou dextrose a 5%.
- Para evitar intoxicação por água, usa-se diluente contendo eletrólitos (não glicose), aumentando a concentração de ocitocina para reduzir fluido e restringindo ingestão oral de líquidos.
- Monitorizar fluidos e eletrólitos durante tratamento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 6, 489}

- Início das contrações uterinas: 1 minuto (intravenosa); 3-5 minutos (intramuscular).
- Duração das contrações uterinas: 1 hora (intravenosa); 2-3 horas (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 3-5 minutos, podendo chegar a 17 minutos.
- Ao final da gravidez e durante a lactação, a meia-vida é ainda mais reduzida pela inativação da ocitocina pela ocitocinase, enzima produzida tardiamente na gravidez.

Efeitos adversos ^{1, 2, 5, 6, 13, 489}

- Espasmo uterino, hiperestimulação uterina.
- Náusea, vômito, arritmias, *rashes* e reações anafilactóides, como sensação de peso na região peitoral, eritema e edema perioral e periorbital, hipotensão, urticária generalizada, broncoconstrição, raramente fatais.
- Intoxicação hídrica, com hiponatremia, convulsões, coma.
- Hiperbilirrubinemia e icterícia neonatal, hemorragia retiniana.
- Convulsões no neonato.
- Injeção rápida intravenosa produz hipotensão aguda transitória com rubor e taquicardia reflexa.

Interações medicamentosas ^{2, 6, 13}

- O uso concomitante com halotano pode levar a bradicardia sinusal materna com ritmos atrioventriculares alterados, hipotensão e redução do efeito ocitócico.
- O uso associado com epinefrina aumenta o risco de hipertensão.

Orientações à paciente ^{5, 13}

- Alertar para não ingerir muita água enquanto usar este medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{5, 13}

- Armazenar a temperaturas inferiores a 15-25 °C, mas não congelar.
- Ocitocina parenteral é compatível com a maioria dos fluidos para infusão intravenosa, bem como com cefotetana, cloranfenicol, dextrano 70%, heparina, succinato sódico de hidrocortisona, insulina regular, petidina, metaraminol, morfina, netilmicina, cloreto de potássio, procaína, bicarbonato de sódio, tetraciclina, tiopental, verapamil, complexo vitamínico B e ácido ascórbico.
- Incompatibilidades com: aminofilina, ácido ascórbico, fibrinolisina, norepinefrina, bissulfito de sódio, varfarina.

17.4.8 Fármaco usado para bloqueio da lactação

Cabergolina é agonista dopaminérgico considerado como fármaco de escolha para a inibição de lactação, por apresentar boa eficácia, comodidade de posologia e baixas taxas de lactação rebote⁴⁹⁰. Foi selecionado para bloqueio de

lactação em portadoras de HIV, respeitando-se as contra-indicações⁴⁹¹. Também é empregado em casos de hiperprolactinemia associada a acromegalia⁴⁹² ou induzida por risperidona⁴⁹³.

CABERGOLINA

Karen Luise Lang

Na Rename 2006: item 17.4.8

Apresentação

- Comprimidos de 0,5 mg.

Indicações^{2, 4, 5}

- Hiperprolactinemia.
- Supressão da lactação em lactantes HIV positivas.

Contra-indicações⁵

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros derivados do ergot.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.

Precauções^{2, 4, 5}

- Doses iniciais superiores a 1 mg podem provocar hipotensão ortostática, especialmente em pacientes fazendo uso de anti-hipertensivos.
- Insuficiência hepática grave (ver apêndice C) pode elevar as concentrações plasmáticas de cabergolina.
- O tratamento prolongado com cabergolina eleva o risco de desenvolvimento de efusão pleural, fibrose pulmonar e valvulopatia.
- Pode aumentar o risco de hipertensão, derrame e convulsões.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 4, 5}

Adultos

Hiperprolactinemia

- Inicialmente: 0,25 mg, por via oral, duas vezes por semana, com incremento de até 0,25 mg a cada dose, no período de 4 semanas. Dose máxima: 1 mg, duas vezes por semana.

Supressão da lactação

- 1 mg, 24 a 27 horas após o parto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Início da ação: em hiperprolactinemia: 3 horas; para inibição da lactação: 24 horas.
- Pico de concentração: 3 horas.
- Metabolismo: preponderantemente hepático.
- Meia-vida: 63 a 69 horas.
- Excreção fecal (60%) e renal (22%).

Efeitos adversos^{2, 5, 6}

- Mais frequentes: constipação, náuseas, vertigens, cefaléia, sonolência, depressão e fadiga.
- Menos frequentes: ansiedade, insônia, confusão, hipotensão ortostática, arritmias, desordens valvulares, edema periférico, crises de calor, astenia, prurido, dismenorréia, dor abdominal, dispepsia, xerostomia, diarreia, flatulência, parestesia, rinite.

Interações medicamentosas^{2, 5}

- Antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida, domperidona, fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina), butirofenonas (haloperidol, droperidol) e tioxantênicos (tiotixeno) podem reduzir a ação de ambos os fármacos. A terapia simultânea não é recomendada.

- Eritromicina e demais antibióticos macrolídeos podem elevar as concentrações plasmáticas da cabergolina pela inibição de seu metabolismo hepático.

Orientações às pacientes ⁴

- Orientar para o possível esquecimento de uma dose: ingerir assim que a paciente lembrar. Se o horário já estiver próximo da dose seguinte, as duas doses devem ser ingeridas. O esquecimento de doses deve sempre ser relatado ao médico.
- Alertar para notificar imediatamente em caso de suspeita de gravidez durante o tratamento.
- Orientar para a exigência de cautela ao realizar atividades que exijam atenção, como dirigir veículos e operar máquinas, pois o medicamento pode provocar sonolência.
- Orientar para executar lentamente movimentos como sentar e levantar para evitar vertigens.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 20 a 25 °C.

18 MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS EM PELE, MUCOSAS E FÂNEROS

Lenita Wannmacher

18.1 Anestésico local

Lidocaína, em forma de gel, anestesia mucosas para controle de dor em procedimentos diagnósticos ou intervenções cirúrgicas. Nesta forma, penetra bem em mucosas em concentrações entre 5% e 20%. Para transpor pele íntegra, exige concentrações mais elevadas (40%), e a absorção é lenta. Em aerosol, serve para anestesia da orofaringe durante a intubação traqueal (ver item 1.2, página 71). A mucosa do palato é mais resistente aos efeitos anestésicos locais que outros sítios intra-orais⁴⁹⁴. Comparando lidocaína 5%, benzocaína gel a 18% e creme de EMLA 5% em anestesia tópica bucal antes de infiltração anestésica em 60 crianças, a dor foi mais rapidamente suprimida com benzocaína e EMLA demonstrou ser superior a benzocaína e lidocaína⁴⁹⁵. Em outro ensaio randomizado e duplo-cego⁴⁹⁶. EMLA foi comparada a lidocaína gel a 2,5% em cirurgias menores de gengiva. A duração e a eficácia da anestesia com EMLA foi maior do que a de lidocaína.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA

(ver página 75)

18.2 Antiinfectantes

Cetoconazol sob forma de xampu 2% é usado em pitiríase *versicolor* e dermatite seborréica. Em pequeno estudo aberto, determinou desaparecimento de sinais e sintomas de pitiríase *versicolor* em 30 pacientes, após três dias de aplicação⁴⁹⁷. Em ensaio clínico randomizado⁴⁹⁸, foi comparado a xampu de flutrimazol 1% no tratamento de pitiríase *versicolor*, aplicados durante 14 dias, demonstrando a mesma eficácia. Igual similaridade foi vista entre xampu de cetoconazol e xampu de sulfeto de selênio em pitiríase *versicolor*⁴⁹⁹ e entre o primeiro e xampu de ciclopirox em dermatite seborréica³. Em estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo⁵⁰⁰, realizado em 322 pacientes com tinea *versicolor*, xampu de cetoconazol 2% determinou resposta clínica significativamente mais favorável com aplicação única ou tratamento por três dias do que placebo ($P < 0,001$). Ao fim de 31 dias, as proporções de pacientes com melhora clínica foram de 73%, 69% e 5% para tratamento de três dias, aplicação única e placebo, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os dois esquemas de tratamento.

Clorexidina inibe a formação de placa e é eficaz no manejo de gengivites, tendo atuação também sobre a microbiota cariogênica. Altera a aderência e modifica a parede celular da bactéria, promovendo sua lise. Atinge bactérias Gram positivas e negativas e leveduras. Pode ser utilizada por períodos prolongados de tempo, sem que haja adaptação definitiva da microbiota ao fármaco, propiciando uso continuado em pacientes com impossibilidade de realizar medidas mecânicas de controle de placa. A alta substantividade (capacidade de permanecer ativa na cavidade bucal), devida a sua natureza dicatiônica, faz dela a primeira escolha como substitutiva do controle mecânico da placa bacteriana.

Até o presente momento, nenhum anti-séptico conseguiu superá-la em estudos clínicos controlados⁵⁰¹.

Metronidazol em forma de creme vaginal serve para tratamento de tricomoníase. A resistência a metronidazol nessa condição é rara, quando pode ser substituído por tinidazol⁵⁰². Há preocupação sobre seu uso em gestantes. Revisão sistemática⁵⁰³ mostrou que no tratamento de tricomoníase, metronidazol reduziu o risco de infecção persistente, mas aumentou a incidência de parto prematuro. Sob forma de gel, creme ou loção, e em concentrações de 0,75% e 1%, apresentou similar eficácia em acne rosácea⁵⁰⁴. Estudo⁵⁰⁵ mostrou que metronidazol tópico em monoterapia foi tão eficaz quanto 250 mg de tetraciclina oral. Sua eficácia aumentou quando combinado com doxiciclina 20 mg, duas vezes ao dia. Metronidazol tem benefício comprovado no tratamento de vaginose bacteriana sintomática em mulheres não-gestantes. Metanálise⁵⁰⁶ comparou metronidazol tópico com placebo e metronidazol sistêmico nessa condição, evidenciando superioridade do fármaco ativo em relação ao placebo e eficácia similar entre os regimes tópico e sistêmico. Uso profilático de gel vaginal de metronidazol resultou em redução significativa de casos de clamídia⁵⁰⁷. Em revisão do *Clinical Evidence*⁵⁰⁸, metronidazol gel e clindamicina creme, ambos por via vaginal, superaram o placebo na cura de vaginose bacteriana, sem haver, entretanto, diferenças estatisticamente significantes entre os fármacos. Ensaio clínico mostrou não haver diferenças significativas entre administração única ou a cada 12 horas ao dia de metronidazol gel em termos de taxas de cura. A administração intravaginal reduz absorção sistêmica e efeitos adversos sistêmicos.

Nistatina em suspensão oral tem efeito local sobre as mucosas do trato digestivo, pois não se absorve sistemicamente. Usada profilaticamente em unidades de tratamento intensivo, mostrou reduzir o risco de candidíase invasiva em recém-nascidos de baixo peso corporal⁵⁰⁹ e em pacientes em ventilação mecânica⁵¹⁰. Em crianças imunocompetentes com candidíase de orofaringe, revisão do *Clinical Evidence*⁵¹¹ relata a comparação entre miconazol gel, nistatina em suspensão e nistatina gel que evidenciou ter miconazol aumentado significativamente a taxa de cura ($P < 0,0001$), bem como a comparação entre nistatina oral versus fluconazol por sete dias, mostrando maior cura clínica com fluconazol ($P < 0,0001$). Em crianças imunocomprometidas, fluconazol também superou nistatina.

Miconazol é usado em infecções fúngicas superficiais, apresentando a vantagem de variadas formas farmacêuticas. Seu espectro abrange dermatófitos, *Malassezia furfur*, *Candida albicans* e fungos saprófitas. Metanálise⁵¹² mostrou que imidazólicos (inclusive miconazol), administrados por quatro a seis semanas no tratamento de *Tinea pedis*, aumentaram significativamente a taxa de cura em relação ao placebo. Ensaio clínico⁵¹³ evidenciou superioridade do miconazol em relação ao placebo no tratamento de candidíase vulvovaginal em mulheres não gestantes. Há eficácia clínica similar entre diversos imidazólicos intravaginais (butoconazol, clotrimazol ou miconazol) em reduzir persistentemente os sintomas de candidíase vaginal depois de 4-5 semanas em comparação a placebo⁵¹⁵. Na mesma revisão, não se encontraram diferenças entre imidazólicos intravaginais e fluconazol ou itraconazol por via oral. Em dermatite das fraldas miconazol tópico demonstrou ser eficaz e seguro, pois a absorção sistêmica é mínima⁵¹⁴.

Permanganato de potássio é anti-séptico dermatológico bactericida usado para o tratamento das dermatites de etiologia infecciosa. Utilizado em compressas nas dermatoses agudas exsudativas, tem efeito calmante, descongestionante e anti-exsudativo.

Sulfadiazina de prata é derivado sulfonamídico muito raramente sensibilizante, sendo usado sob forma de pasta. Atua contra bactérias Gram positivas

e negativas. Está indicado profilática e terapeuticamente em úlceras crônicas e queimaduras. Tratamentos tópicos com prata e curativos com prata foram avaliados em revisão Cochrane⁵¹⁶ de 3 estudos que concluiu pela ausência de suficientes evidências que recomendem o uso desses produtos em feridas crônicas contaminadas ou infectadas.

CETOCONAZOL

(ver página 259)

GLICONATO DE CLOREXIDINA

(ver página 325)

METRONIDAZOL

(ver página 223)

NISTATINA

(ver página 260)

NITRATO DE MICONAZOL

(ver página 261)

PERMANGANATO DE POTÁSSIO

(ver página 329)

SULFADIAZINA DE PRATA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: item 18.2

Apresentação

- Creme 1%.

Indicações¹

- Profilaxia e tratamento de infecção em queimaduras.
- Tratamento adjuvante de curto prazo para infecção de úlcera de perna e de decúbito.
- Profilaxia de infecção em áreas de abrasão em enxerto de pele.

Contra-indicações^{1-5, 8}

- Hipersensibilidade a prata ou sulfonamidas.
- Gravidez (ver apêndice A).
- Bebês prematuros ou até 2 meses de idade, pois segurança e eficácia não foram estabelecidas.

Precauções^{1-5, 8}

- Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD).
- Insuficiência renal (ver apêndice D) ou hepática (ver apêndice C).
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B, nos dois primeiros trimestres.
- Evitar uso em áreas extensas.

- Suspender tratamento se alterações hematológicas e *rashes* cutâneos surgirem.
- Não suspender o uso e fazer contagens sangüíneas se ocorre leucopenia após 2 a 3 dias de uso. A alteração é auto-limitada.

Esquemas de administração ^{4, 5, 8}

Adultos e crianças maiores de 2 meses

- Infecção em queimaduras: aplicar uma camada de 1,5 mm, 1 a 2 vezes ao dia, até cicatrização da lesão.
- Podem ser feitos curativos após a aplicação do creme.
- A aplicação pode ser mais freqüente em casos de lesões em áreas suscetíveis à remoção por movimentação do paciente.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Absorção: pode haver pequena absorção de sulfadiazina, mas não há absorção sistêmica considerável de prata.
- Meia-vida de eliminação: 10 horas.
- A meia-vida aumenta para 22 horas em pacientes anúricos.

Efeitos adversos ¹⁻⁵

- Leucopenia.
- Pouco freqüentes: argiria, reações alérgicas.

Orientações aos pacientes ^{2-5, 8}

- Orientar que este medicamento somente pode ser empregado para uso externo e para não aplicar ao redor dos olhos.
- Orientar para lavar as mãos antes e depois de usar o creme.
- Ensinar a remover a pele necrosada e a manter a área sempre limpa.
- Ensinar a utilizar luva estéril para aplicação.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 8}

- Conservar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade. Não congelar.

18.3 Antipruriginoso e antiinflamatório

Hidrocortisona sob forma de creme é corticosteróide tópico de potência leve que está indicado em manifestações dermatológicas de caráter inflamatório, tais como dermatite atópica e pênfigo bolhoso. Dois ensaios clínicos⁵¹⁷ avaliaram a eficácia de associações tópicas de corticosteróides e antimicrobianos *versus* corticosteróides tópicos isolados na mesma doença. Não houve diferença significativa quanto à melhora clínica entre hidrocortisona + ácido fusídico e hidrocortisona isolada⁵¹⁸. Em eczema atópico de crianças, a comparação de betametasona 0,1% *versus* hidrocortisona a 1% não mostrou diferença significativa em relação a desfechos clínicos ($P = 1,00$)⁵¹⁹.

Dexametasona é corticosteróide tópico com ação antiinflamatória, vasoconstritora e antipruriginosa. A forma de creme 1% integra a classe de potência fraca, sendo a mais indicada por apresentar menos efeitos adversos. Corticóides de baixa potência podem ser usados em lactentes (dermatite das fraldas), por tempo curto. O creme pode ser usado em face, dobras e genitais. O tratamento não deve exceder a duas semanas sem cuidadosa avaliação médica. Também o uso de altas doses e o emprego sob oclusão na pele podem acarretar efeitos sistêmicos. Constitui tratamento de escolha em dermatite de contato, seja irritativa ou alérgica. Também usado em líquen plano, neurodermatite, desidrose, eczemas agudos e crônicos, lúpus eritematoso discóide, pênfigo vulgar, alopecia areata, dermatomicoses e prurigo nodular. Em eczema atópico, há insuficiente evidência que determine a superioridade de um corticóide tópico sobre outro⁵¹⁹.

ACETATO DE HIDROCORTISONA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: item 18.3

Apresentação

- Creme 1%.

Indicações¹

- Tratamento sintomático de processos inflamatórios cutâneos: eczemas, dermatite de contato, picadas de insetos, eczema de escabiose.
- Pruridos.

Contra-indicações^{1-5, 8}

- Hipersensibilidade.
- Lesões na pele causadas por fungos, bactérias e vírus.
- Rosácea, acne, dermatite perioral, psoríase em placa, urticária.

Precauções^{1-5, 8}

- Evitar tratamentos prolongados, principalmente na face.
- Usar preferencialmente corticóides tópicos de baixa potência.
- Crianças: absorção exacerbada (maior susceptibilidade a efeitos adversos).
- Idosos: maior risco de púrpura e lacerações na pele.
- Fator de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração^{1-5, 8}

Adultos e crianças

- Aplicar fina camada na área afetada, 1-2 vezes ao dia, por 1-2 semanas.
- O tratamento deve ser realizado em curtos períodos, mas pode durar 2-4 semanas no caso de psoríase em face e dobras; não deve exceder 1 semana nos casos de lesões inflamatórias não infectadas em lábios e região perioral.
- Para minimizar a possibilidade de absorção sistêmica significativa em tratamento prolongado, deve-se interromper o tratamento periodicamente, aplicar pequenas quantidades do creme ou tratar uma área do corpo por vez.
- Em casos mais graves pode ser necessária a oclusão da lesão.

Quantidade máxima de creme a ser aplicada em diferentes áreas do corpo, em adultos.

Área do corpo	Quantidade máxima de creme, em adultos
Cabeça (excluindo couro cabeludo)	1-2 g
Braço	1-2 g
Perna	3-6 g
Peito/dorso	3-6 g
Região genital/anal	1-2 g

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4-6, 8}

- Absorção: rápida.
- A absorção é afetada pelo tipo de veículo utilizado, pela área de aplicação e pelo grau da lesão na pele.
- Início de resposta: 7 dias.

Efeitos adversos¹⁻⁵

- Os efeitos adversos são raros, mas podem ser sistêmicos quando aplicado em grande quantidade, em áreas extensas da pele, com curativos oclusivos ou em pele lesionada.
- Hipersensibilidade.

- Afinação da pele, telangiectasia, estrias, diminuição na cicatrização de feridas, equimose, hirsutismo.

Orientações aos pacientes ¹⁻⁵

- Orientar que este medicamento é somente para uso externo e para evitar contato com olhos e mucosas.
- Orientar para não cobrir a pele tratada com curativos oclusivos.
- Orientar para evitar fraldas plásticas ou apertadas caso o creme seja aplicado na área da fralda.
- Alertar para não aplicar com outros medicamentos no mesmo local da pele. Obedecer ao intervalo de pelo menos 30 minutos entre a aplicação de diferentes medicamentos na mesma região.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 8}

- Conservar a temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados. Evitar o congelamento. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade.

DEXAMETASONA

Rogério Hoefler

Na Rename: item 18.3

Apresentação

- Creme 0,1%.

Indicações ¹

- Processos inflamatórios da pele, incluindo dermatite de contato, dermatite atópica (eczema), dermatite seborréica, líquen plano, psoríase e prurido in-tratável.

Contra-indicações ^{1-5, 8}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Infecções de pele por fungos, bactérias e vírus, não tratadas.
- Rosácea, acne, dermatite perioral, pele rachada, psoríase em placa difusa.

Precauções ^{1-5, 8}

- Evitar uso prolongado em crianças.
- Pode precipitar psoríase pustular grave na retirada.
- Pode ocorrer supressão adrenal se usada sobre grande área do corpo ou por longo tempo, particularmente com curativo oclusivo.
- Evitar uso na face por mais de sete dias.
- Infecção secundária requer tratamento com um antimicrobiano apropriado.
- Extremo cuidado é requerido em dermatoses da infância, incluindo erupção cutânea da fralda, quando o tratamento deve ser limitado a 5-7 dias.
- Crianças apresentam maior absorção e maior suscetibilidade a efeitos adversos.
- Em idosos, há maior risco de púrpura e lacerações na pele.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- Lactação (ver apêndice B).

Esquemas de administração ^{1-5, 8}

Adultos e crianças maiores que 2 anos

- Aplicar pequena quantidade na área afetada, uma a duas vezes ao dia, até que ocorra melhora, quando então a frequência deve ser diminuída.
- O creme deve ser espalhado em camada fina sobre a pele; o comprimento do creme expelido do tubo pode ser usado para especificar a quantidade a ser aplicada para determinada área da pele. A dose pode ser medida pela ponta de um dedo (distância da ponta até a primeira prega do dedo indicador de um adulto). Esta dose (aproximadamente 500 mg) é suficiente para cobrir uma área duas vezes a da superfície da palma da mão de um adulto.

- O tratamento deve ser realizado em curtos períodos (máximo de 1 a 2 semanas).
- Para minimizar a possibilidade de absorção sistêmica significativa em tratamento prolongado, deve-se interromper o tratamento periodicamente, aplicar pequenas quantidades do creme ou tratar uma área do corpo por vez.
- Em casos mais graves, pode ser necessária a oclusão da lesão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 8}

- Absorção: rápida, sendo afetada por tipo de veículo utilizado, área de aplicação e grau da lesão na pele.
- Início de resposta: 7 dias.
- Biotransformação primeiramente na pele e, após, no fígado.

Efeitos adversos ¹⁻⁵

- Os efeitos adversos são raros, mas podem ser sistêmicos quando o creme é aplicado em grande quantidade, em extensas áreas de pele, com curativos oclusivos ou em pele lesionada.
- Agravamento de infecção local bacteriana, fúngica e parasitária.
- Alterações atróficas locais, particularmente sobre a face e flexuras, caracterizadas por afinamento da derme, despigmentação, dilatação dos vasos sanguíneos superficiais e formação de estrias.
- Dermatite de contato, dermatite perioral e acne no local da aplicação.
- Supressão do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal com uso prolongado ou difuso (particularmente sob oclusão).
- Hipertricose e hipersensibilidade cutânea.

Orientações aos pacientes ¹⁻⁵

- Alertar para evitar contato com olhos e mucosas.
- Alertar para evitar cobrir a pele tratada com curativos oclusivos.
- Orientar para evitar uso de fraldas plásticas ou apertadas se for necessário aplicar na área da fralda em crianças.
- Orientar para não aplicar com outros medicamentos no mesmo local da pele, ou, se for necessário, respeitar intervalo de pelo menos 30 minutos entre as aplicações de diferentes medicamentos na mesma região.

Aspectos farmacêuticos ^{4-6, 8}

- Conservar a temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados. Evitar o congelamento. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade.

ATENÇÃO: para reduzir os efeitos adversos do corticosteróide tópico, é importante aplicá-lo em camada fina, somente sobre as áreas afetadas, duas vezes ao dia no máximo, e usar a formulação de menor potência.

18.4 Agentes ceratolíticos e ceratoplásticos

Ácido salicílico tem ação ceratolítica e descamante. Usa-se em verrugas e outras hiperkeratoses. Em associação com antifúngicos, remove a camada córnea, propiciando maior penetração do agente específico. Seus efeitos adversos são irritação local e dermatite atópica. Uso prolongado de ácido salicílico em grandes áreas de pele, especialmente em crianças e pacientes com deficiência renal e hepática, pode levar a salicilismo. Em psoríase em placa crônica, não mostrou resultado diferente do placebo após 3 semanas⁵²⁰. Mas há consenso de que possa ser agente adjuvante no tratamento da psoríase.

Alcatrão mineral em duas concentrações (1% e 5%) foi avaliado para tratamento de psoríase leve a moderada por 12 semanas. A primeira concentração foi mais eficaz nos escores avaliados. As preparações não diferiram com respeito a perfil de segurança⁵²¹. Ainda em psoríase, alcatrão foi comparado a calpocitriol e corticóides tópicos. No primeiro estudo⁵²², pomada de calpocitriol a

0,005% determinou resposta mais rápida e teve maior aceitabilidade cosmética pelos pacientes, mas ao longo do tratamento a eficácia foi comparável à de alcatrão. O segundo estudo⁵²³ mostrou que, em pacientes com psoríase e irritação cutânea induzida por ditranol, corticóides foram mais eficazes que alcatrão para minimizar a irritação causada por ditranol.

Pasta d'água tem ação antipruriginosa e ceratoplástica. É usada em dermatites agudas não exsudativas.

Peróxido de benzoila em forma de gel é usado no tratamento de acne vulgar e pele oleosa.

Podofilina é agente citolítico a ser aplicado em condilomas anogenitais, causados por papiloma vírus humano e sexualmente transmitidos. Irritação e ulceração locais são os efeitos adversos. Não deve ser aplicado durante a gravidez. Podofilina pode conter compostos mutagênicos e não tem formulação padronizada, pelo que se prefere podofilotoxina, apesar de risco de ardência no local e sangramento¹. Não se mostrou diferença de eficácia entre podofilotoxina e podofilina em relação a desaparecimento de lesões e recorrência. Um ensaio clínico mostrou superioridade de podofilina *versus* interferona sistêmica no desaparecimento de lesões em três meses. Outro estudo não encontrou diferença significativa entre podofilina a 10% e podofilina a 25%, tanto quanto a eficácia como em relação ao surgimento de hipersensibilidade ou ulceração⁵²⁴.

ÁCIDO SALICÍLICO

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 18.4

Apresentação

- Pomada 5% (Formulário Nacional).

Indicações^{1-6, 8}

- Hiperkeratoses, como ictioses, ceratose plantar e das mãos.
- Psoríase.
- Dermatite seborréica.
- Verrugas e calosidades (empregam-se formulações contendo 5% a 40% de ácido salicílico).

Contra-indicações¹⁻⁵

- Crianças com menos de 2 anos.
- Aplicação sobre feridas ou inflamações cutâneas.
- Hipersensibilidade.

Precauções^{1-6, 8}

- Evitar contato com o rosto, olhos, boca, mucosas e região anogenital.
- Evitar uso prolongado e aplicação em áreas extensas, para minimizar absorção e efeitos sistêmicos.
- Em crianças e indivíduos com disfunção hepática ou renal, o risco de salicilismo dever ser monitorado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 4-6, 8}

Adultos

- Hiperkeratoses, psoríase e dermatite seborréica: aplicar sobre a área limpa e seca, uma vez ao dia, preferencialmente à noite, mantendo-a sob oclusão.
- Verrugas e calosidades de mãos e pés (geralmente de 5 a 40%): aplicar 1 a 2 vezes ao dia, por até 12 semanas.

19	MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS NO SISTEMA OCULAR	765
19.1	Anestésico local	765
	cloridrato de proximetacaína	765
19.2	Antiinfetantes	766
	cloridrato de tetraciclina	766
	nitrate de prata	766
	sulfato de gentamicina	767
19.3	Antiinflamatório e antialérgico	767
	dexametasona	767
19.4	Midriático e cicloplégico	768
	sulfato de atropina	769
	tropicamida	769
19.5	Antiglaucomatosos	770
	acetazolamida	770
	cloridrato de pilocarpina	772
	maleato de timolol	773
19.6	Substituto da lágrima	774
	hipromelose	774
19.7	Agentes diagnósticos	775
	fluoresceína sódica	775
	tropicamida	776

relação à superfície corporal total.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{5, 8}

- Absorção sistêmica: aproximadamente 25%.
- Pode atravessar a barreira placentária.
- Eliminação urinária.

Efeitos adversos ^{1-6, 8}

- Irritação local, dermatite, ressecamento da pele.
- Salicilismo, geralmente após aplicação excessiva, particularmente em crianças.

Interações medicamentosas ^{4, 5, 8}

- Vacina contra varicela: evitar o uso da pomada durante as 6 semanas após a administração da vacina devido ao risco aumentado de desenvolvimento da síndrome de Reye.
- Efeito sinérgico com antifúngicos, pois facilita sua absorção pela redução da camada de ceratina.

Orientações aos pacientes ^{1-6, 8}

- Orientar para evitar contato com o rosto, olhos, boca, mucosas, região anal ou genital.
- Orientar para evitar o uso de outros produtos tópicos ao mesmo tempo e no mesmo local.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.

ALCATRÃO MINERAL

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 18.4

Apresentação

- Pomada 1%.

Indicações ^{1, 2, 4, 5}

- Psoríase em placa crônica, em monoterapia ou associada à radiação ultravioleta.
- Fase de liquenificação de eczema crônico.

Contra-indicações ^{1-3, 5, 8}

- Psoríase purulenta, aguda ou inflamada, eczema exsudativo.
- Foliculite ou acne.
- Hipersensibilidade.
- Uso anterior sem resposta clínica.

Precauções ^{1-6, 8}

- Evitar exposição do paciente à luz solar ou à radiação ultravioleta para reduzir as reações de fotossensibilidade.
- Caso seja parte do tratamento com radiação ultravioleta, essa deve ocorrer de 2 a 72 horas após a aplicação da pomada de alcatrão mineral que deve ser previamente removida da pele.
- Não aplicar em áreas inflamadas ou lesionadas ou nas regiões genital ou retal.
- Evitar contato com os olhos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Lactação, não há estudos conclusivos sobre o uso de alcatrão mineral durante a lactação.

Esquemas de administração ^{1-5, 8}

Adultos e crianças

- Aplicar sobre a pele limpa, uma a três vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- Excreção: urinária, detecta-se acridina na urina após o uso tópico.

Efeitos adversos ^{1-5, 8}

- Mais comum: foliculite estéril.
- Pouco freqüentes: irritação, alergia de contato, reações de fotossensibilidade, fototoxicidade.
- Alteração da cor de pele e pêlos.

Orientações aos pacientes ^{1-5, 8}

- Orientar para proteger a área tratada da luz solar durante 72 horas.
- Orientar para evitar contato com os olhos.
- Alertar que a pomada possui odor desagradável e pode manchar a roupa.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.

PASTA D'ÁGUA

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 18.4

Apresentação ¹⁴

- Pasta (Formulário Nacional).

Indicação ^{2-4, 6, 8}

- Adstringente suave, em irritações cutâneas, eczemas, feridas e hemorróidas.

Contra-indicação ⁸

- Hipersensibilidade.

Precaução ^{4, 8}

- Evitar contato com olhos e mucosas.

Esquemas de administração ^{8, 525}

Adultos e crianças

- Aplicar sobre a pele limpa, duas a três vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Não há absorção sistêmica relevante.

Efeito adverso ⁸

- Irritação local.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para evitar contato com olhos e mucosas.
- Orientar para aplicar quantidade suficiente para cobrir a área afetada.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.

PERÓXIDO DE BENZOÍLA

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 18.4

Apresentação

- Gel 2,5 e 5%.

Indicações ^{1, 2, 4-6, 8}

- Acne leve a moderada, com boa resposta em comedões e lesões inflamadas.
- Adjuvante ao tratamento oral em casos de acne grave.

Contra-indicação ^{5, 8}

- Hipersensibilidade ao produto.

Precauções ^{4, 8}

- Crianças com menos de 12 anos: segurança e eficácia não estabelecidas.

- Lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 5, 8}

Adultos e crianças maiores de 12 anos

- Aplicar camada fina sobre a pele lavada com água e sabão, 1-2 vezes ao dia, durante três dias. Se necessário, e caso não se desenvolvam irritações locais, aplicar duas vezes ao dia. Inicia-se com formulação de menor concentração, evoluindo-se, gradualmente para o uso de maior concentração.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴⁻⁶

- Absorção: transforma-se em ácido benzóico na pele; 5% do fármaco transformado é sistemicamente absorvido.
- Início da ação: 48 horas.
- Melhora da condição clínica: 4 a 6 semanas.
- Eliminação urinária.

Efeitos adversos ^{1-6, 8}

- Pouco frequentes: irritação local no início do tratamento (pode requerer redução da frequência de aplicações ou suspensão temporária), ressecamento ou descamação da pele, coloração de pêlos e pele.

Interações medicamentosas ⁴

- Antibacterianos ou retinóides tópicos, se aplicados concomitantemente na mesma região, podem ter seus efeitos terapêuticos diminuídos, além de aumentar irritação local da pele.

Orientações aos pacientes ^{1-5, 8}

- Orientar para lavar a região com sabão neutro antes da aplicação e não voltar a lavar por pelo menos 1 hora.
- Orientar para não utilizar qualquer produto sobre a pele pelo período de 1 hora antes e 1 hora após a aplicação.
- Alertar para evitar contato com olhos, boca, mucosas e pele sensível, irritada ou inflamada.
- Alertar para evitar exposição ao sol durante o uso deste medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.

PODOFILINA

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2006: item 18.4

Apresentação

- Soluções 10% e 25%.

Indicação

^{1-6, 8}

- Tratamento de verrugas anogenitais externas (condiloma acuminado).

Contra-indicações

^{1-6, 8}

- Categoria de risco na gravidez (FDA): X.
- Lactação.
- Crianças.

Precauções

^{1-3, 5, 6, 526}

- Evitar uso em áreas extensas e mucosas.
- Evitar contato com rosto, olhos, pele normal e feridas abertas.
- Para prevenir contato com a área adjacente, recomenda-se aplicação de vaselina em torno da área afetada antes da aplicação da podofilina; como alternativa, ou de forma conjunta, pode-se aplicar talco sobre a área onde foi aplicada a podofilina.

- A aplicação deve ser feita por médico.
- Em lesões ceratinizadas, usar outras formas de terapia, como crioterapia ou ablação cirúrgica.

Esquemas de administração ^{1-6, 8}

Adultos

- Aplicar, cuidadosamente, apenas sobre as verrugas, evitando contato com a pele normal; enxaguar após 1 a 6 horas. Repetir a aplicação, semanalmente, por até 4 a 6 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Absorção sistêmica se houver aplicação sobre áreas extensas ou feridas abertas, com efeitos sobre sistemas nervoso central, gastrointestinal, renal e hematológico.

Efeitos adversos ^{1-6, 8}

- Irritação local.
- Efeitos sistêmicos resultantes de absorção cutânea, geralmente, após aplicações excessivas: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, leucopenia transitória, trombocitopenia, insuficiência renal, hepatotoxicidade, neurotoxicidade tardia, incluindo alucinações visuais e auditivas, desorientação, confusão e delírio.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para lavar a área tratada com bastante água e sabonete após o tratamento.
- Orientar sobre risco de contágio do condiloma acuminado no parceiro sexual.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 6, 8}

- Conservar em temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes de cor âmbar, bem fechados.

ATENÇÃO: a aplicação de podofilina deve ser realizada por médico, em ambiente hospitalar. Devem-se tratar poucas verrugas ao mesmo tempo, e a permanência do produto sobre a verruga não deve ultrapassar 6 horas, minimizando o risco de toxicidade ^{4, 5, 8}.

18.5 Escabicida e pediculicida

Permetrina atua como pediculicida (loção) e escabicida (creme). Admite-se que uma única aplicação de permetrina possa levar a 90% de cura, com pouquíssima toxicidade e irritação da pele. Ensaio clínico randomizado⁵²⁷ comparou permetrina a ivermectina oral, mostrando, 14 dias após o término dos tratamentos, maior taxa de cura clínica com permetrina. Em revisão sistemática⁵²⁸, permetrina a 1% (loção) aumentou significativamente as taxas de erradicação comparativamente a lindano a 1% (xampu) depois de 14 dias. Em escabiose, permetrina apresenta benefício definido, aumentando a cura clínica e determinando erradicação do parasita em 28 dias⁵²⁹.

PERMETRINA

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: item 18.5

Apresentações

- Creme 5%.
- Loção 1%.

Indicações ¹

- Escabiose e pediculose.

Contra-indicações^{3-5, 8}

- Hipersensibilidade à permetrina ou outras piretrinas, sintéticas e naturais.
- Crianças com menos de 2 meses de idade.

Precauções^{1-5, 8}

- Inflamação ou cortes em pele e escalpo (risco de exacerbação da lesão).
- Evitar contato com olhos e mucosas.
- O uso da loção em crianças menores de 6 meses e do creme em crianças entre 2 meses e 2 anos deve ser feito somente sob supervisão médica.
- O uso na pediculose pubiana não é recomendado para menores de 18 anos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração^{1-5, 8}

Adultos e crianças maiores de 2 anos

Escabiose e pediculose corporal (creme 5%)

- Aplicar na pele limpa, da cabeça às solas dos pés, deixando em contato por 8 a 14 horas, e enxaguar com água abundante. Aplicar novamente se as mãos forem lavadas em menos de 8 horas. Repetir a aplicação após 14 dias.

Pediculose (loção 1%)

- Aplicar nos cabelos, recém-lavados com xampu e ainda úmidos. Saturar o couro cabeludo e o cabelo, e deixar agir por 10 minutos. Enxaguar com água abundante e remover as lêndeas com pente fino. O tratamento deve ser feito por 4 dias e repetido após uma semana.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Absorção: 2% ou menos.
- Pico de resposta: 7 dias (creme).
- Duração da ação: 14 dias.

Efeitos adversos¹⁻⁵

- Pouco freqüentes: prurido, eritema, queimação local.
- Raros: *rash* cutâneo, edema.

Orientações aos pacientes^{4, 5, 8}

- Reforçar que o uso é exclusivamente externo; em caso de contato com os olhos, lavar abundantemente com água corrente.
- Orientar para usar sabonetes neutros, pois sabonetes escabícidias aumentam o risco de irritação.
- Orientar para a necessária agitação do frasco da loção antes do uso.
- Alertar para aplicar com cuidado nos espaços interdigitais e não lavar as mãos após a aplicação.
- Orientar para emprego do pente fino e para a troca diária de roupas de uso e roupas de cama; ensinar a ferver as roupas e passar a ferro bem quente para não haver reinfestação.
- Orientar para a necessidade de investigar infestação em familiares e pessoas próximas.
- Alertar que, após o tratamento da escabiose, o prurido pode permanecer por algumas semanas, o que isso raramente significa falha da terapêutica, não sendo necessária a repetição do tratamento.

Aspectos farmacêuticos^{4, 5, 8}

- Conservar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade. Evitar congelamento.

18.6 Outros

Óleo mineral tem ação emoliente. É o principal veículo empregado em formulações de ceratolíticos, devido à sua consistência e por não sofrer rancificação. Em estudo que comparou a lipofilia de vários veículos, óleo mineral mostrou a menor capacidade lipofílica⁵³⁰. Em ensaio randomizado e duplo-

cego⁵³¹, óleo mineral foi comparado a óleo de côco virgem para tratamento de ressecamento de pele por duas semanas. Os efeitos foram similares, em termos de hidratação e aumento dos lipídios da pele.

ÓLEO MINERAL

Simone Saad Calil

Na Rename 2006: item 18.6

Apresentações

- Frasco 100 mL.

Indicações^{5, 6, 8}

- Emoliente para pele seca ou irritada.
- Remoção de cerúmen no canal auditivo.

Contra-indicações^{5, 8}

- Hipersensibilidade.

Precauções⁸

- Não é recomendado seu uso como lubrificante para preservativos masculinos de látex, pois o óleo mineral ataca o látex.
- Área de pele recoberta com óleo mineral não deve ser exposta à luz solar direta.
- A irrigação do canal auditivo deve ser evitada em crianças pequenas e naquelas com história de otite externa recorrente.

Esquemas de administração^{5, 8}

Adultos e crianças

Emoliente

- aplicar sobre a pele, várias vezes ao dia.

Remoção de cerúmen no canal auditivo

- pingar uma ou duas gotas no ouvido, duas vezes ao dia, por poucos dias, antes de irrigar o canal e aspirar por sucção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁸

- Não é absorvido pela via cutânea.

Efeitos adversos^{5, 8}

- Prurido, irritação local.

Aspectos farmacêuticos^{5, 6, 8}

- Armazenar em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

19 MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS NO SISTEMA OCULAR

Lenita Wannmacher

19.1 Anestésico local

Proximetacaína é indicado para a realização de procedimentos de curta duração como tonometria, tonoscopia, remoção de sutura ou corpo estranho da córnea. A maioria dos anestésicos locais apresenta efeito irritativo em tecidos oculares, sendo proximetacaína menos irritativa. Como vantagem adicional tem pequeno potencial antigênico, o que a diferencia de outros agentes de tipo éster^{532, 533}. Também não causa midríase, o que é vantagem em relação à associação de tetracaína e fenilefrina. Produz anestesia corneana em aproximadamente 20 segundos, com duração de 15 a 20 minutos.

CLORIDRATO DE PROXIMETACAÍNA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2006: item 19.1

Apresentação

- Colírio 0,5%.

Indicações⁵

- Dor ocular aguda em trauma ocular não penetrante.
- Anestesia para cirurgia corneana superficial, remoção de corpo estranho e remoção de suturas.
- Tonometria, tonoscopia.
- Manipulação do sistema canalicular nasolacrimal.

Contra-indicação⁵

- Hipersensibilidade à proximetacaína.

Precauções⁵

- Não fazer uso prolongado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração⁵

Adultos

Para procedimentos anestésicos

- Aplicar 1 a 2 gotas antes do procedimento.

Para procedimentos mais invasivos (extração de catarata)

- Instilar uma gota a cada 5 a 10 minutos. Repetir a dose de 5 a 7 vezes.

Para tonometria

- Aplicar 1 a 2 gotas antes do procedimento.

Crianças

Para procedimentos anestésicos

- Aplicar 1 gota antes do procedimento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Início da anestesia corneana em 20 segundos, com duração de efeito de 15 minutos.

Efeito adverso⁵

- Irritação local.

Interações medicamentosas ⁵

- Os efeitos tóxicos dos anestésicos locais podem ser aumentados por hialuronidase.

Orientações aos pacientes ⁵

- Alertar sobre a sensação de dormência e a possibilidade de irritação local.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Conservar ao abrigo da luz e sob refrigeração (2 a 8 °C). Soluções com coloração não devem ser usadas.

19.2 Antiinfecantes

Tetraciclina sob forma de pomada é indicada no tratamento de tracoma ocular. Em revisão Cochrane⁵³⁴, o tratamento tópico por seis semanas apresentou o mesmo benefício que dose única oral de azitromicina (ver item 5.1.6, página 206). No entanto, em revisão do *Clinical Evidence*⁵³⁵, considera-se haver insuficiente evidência que compare azitromicina oral a tetraciclina tópica em tracoma ativo devido à heterogeneidade dos 15 estudos arrolados, sendo aquela proveniente de outra revisão Cochrane⁵³⁶. Tetraciclina pode complementar o tratamento de massa em pessoas que habitam zonas endêmicas, junto com limpeza da face, com isso interrompendo a transmissão ocular de infecção por *Chlamydia trachomatis*^{537, 538}. No entanto, não se comprovou benefício com o uso dessa combinação na redução do tracoma ativo⁵³⁸. Não é recomendada para gestantes e crianças menores de oito anos acometidas pela doença.

Nitrato de prata é usado como antiinfecioso logo após o parto, para prevenção de gonococcia do recém-nascido. Em estudo randomizado⁵³⁹, recém-nascidos de mães sem *Neisseria* que receberam profilaxia com colírio de nitrato de prata após o nascimento tiveram incidência 39% menor de conjuntivites ao final de dois meses de observação, em relação aos alocados para nenhuma prevenção. Nos que receberam eritromicina, houve índice 31% menor de conjuntivite. Porém, existe preocupação em relação à conjuntivite química induzida por nitrato de prata e ao aparecimento de outros agentes causais, tais como *C. trachomatis*, na oftalmopatia do recém-nascido. Além disso, nitrato de prata tem problemas de conservação em climas quentes. Como alternativa, solução de iodo-povidina a 2,5% pode ser usada, com as seguintes vantagens: é eficaz contra gonococo e clamídia, não tem problemas de conservação e tem menor custo⁵⁴⁰.

Gentamicina é aminoglicosídeo que, sob forma de colírio, serve ao tratamento tópico de infecções oculares por microorganismos a ela sensíveis.

CLORIDRATO DE TETRACICLINA

(ver página 226)

NITRATO DE PRATA

Simone Sena Farina

Na Rename 2006: item 19.2**Apresentação**

- Colírio 1%.

Indicação ^{5, 6, 8}

- Prevenção de oftalmopatia gonocócica do recém-nascido.

Contra-indicação ^{5, 8}

- Hipersensibilidade ao nitrato de prata.

Precauções⁸

- Não repetir aplicações nos olhos sob risco de conjuntivite química ou cauterização da córnea e cegueira.
- Cautela com oftalmia do recém-nascido induzida por outros agentes, como *C. trachomatis*.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração^{5, 8}

- Instilar 2 gotas imediatamente após o nascimento no saco conjuntival de cada olho, em dose única. Manter o contato por 30 segundos, após o qual é necessário lavar com solução NaCl 0,9% estéril.

Aspecto farmacocinético clinicamente relevante^{6, 8}

- A absorção é mínima, pois a prata se combina com proteínas teciduais.

Efeitos adversos^{5, 6, 8}

- Mais frequentes: sensação de queimação na pele, tingimento da pele, conjuntivite química.
- Mais grave: metemoglobinemia se houver absorção sistêmica.
- Outros: cauterização da córnea, cegueira se utilizado repetidamente ou em altas concentrações.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Armazenar em lugar seco, ao abrigo da luz, pois a exposição à mesma oxida o produto, tornando-o marrom. Conservar em recipientes não metálicos bem fechados.
- Evitar o congelamento. Não utilizar quando ainda estiver gelado. Há problemas de conservação da solução em climas quentes.
- Incompatibilidade com sulfacetamida.

SULFATO DE GENTAMICINA

(ver página 197)

19.3 Antiinflamatório e antialérgico

Dexametasona é corticóide recomendado nas afecções alérgicas e pruriginosas do globo ocular. Deve ser usado por curto período, devido aos efeitos adversos oculares (catarata, glaucoma, ulceração da córnea, cegueira) e sistêmicos. É contra-indicado em pacientes com infecções oculares por herpes vírus.

DEXAMETASONA

Rogério Hoefler

Na Rename 2006: item 19.3

Apresentação

- Colírio 0,1%.

Indicações¹

- Processos alérgicos e inflamatórios oculares, incluindo uveíte, esclerite, neoplasia e pós-operatório.

Contra-indicações^{1, 8}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Olho vermelho causado por ceratite herpética.
- Infecções fúngicas.
- Cicatrização de feridas ulceradas.
- Glaucoma.

Precauções^{1, 2, 8}

- Catarata.

- Afinamento da córnea.
- Infecção da córnea ou da conjuntiva, pelo risco de mascaramento de sinais de infecções e risco de agravamento de infecções virais pré-existentes ou concomitantes.
- Interromper tratamento se não houver melhora no prazo de 7 dias.
- Risco de supressão adrenal após uso prolongado em crianças.
- Uso requer supervisão de um oftalmologista.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2, 5, 8}

- Inicialmente, instilar 1 a 2 gotas no saco conjuntival, a cada hora durante o dia e a cada duas horas durante a noite; com o controle da inflamação, reduzir para 1 gota a cada 4 horas; posteriormente, reduzir para uma gota, 3 a 4 vezes ao dia para o controle dos sintomas.
- Uso por, no máximo, 5 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁵

- A absorção sistêmica da solução oftálmica é clinicamente significativa.

Efeitos adversos ^{1, 2}

- Infecção ocular secundária.
- Afinamento de córnea e esclerótica, com risco de perfuração.
- Retardo de cicatrização da córnea.
- Lesão do nervo óptico.
- Catarata.
- Glaucoma.
- Midríase.
- Ptose.
- Ceratite epitelial pontuada.
- Agravamento de infecções bacterianas, fúngicas e virais.
- Reações de hipersensibilidade tardia, incluindo queimadura e ardência.
- Fotossensibilidade.

Orientações aos pacientes ⁵

- Orientar para lavar as mãos antes e após o uso do colírio.
- Orientar para, caso seja usuário de lentes de contato, remover antes da aplicação do colírio e aguardar 15 minutos após a instilação do colírio para recolocar as lentes.
- Alertar para a necessária agitação do frasco antes de cada uso.
- Ensinar a maneira correta de instilar o colírio: deitar-se ou inclinar a cabeça para trás; com o dedo indicador, puxar para baixo a pálpebra inferior para formar um saco; segurar o frasco conta-gotas próximo ao olho com a outra mão; instilar o número correto de gotas no saco palpebral (entre a pálpebra inferior e o globo ocular); fechar o olho suavemente; colocar o dedo indicador sobre o canto interno do olho por um minuto; não enxaguar ou limpar o frasco conta-gotas ou permitir que toque em alguma coisa, incluindo o próprio olho; colocar a tampa no frasco imediatamente; manter o frasco em pé quando não estiver em uso.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Conservar a temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado. Evitar o congelamento. Manter ao abrigo de luz e umidade.

19.4 Midriático e cicloplégico

Atropina é agente antimuscarínico que produz midríase e cicloplegia. Está indicado em exame de fundo de olho e retinoscopia. Apresenta efeitos adversos comuns aos anticolinérgicos, como visão borrada e fotossensibilidade. O tempo para atingir midríase máxima é de 30-40 minutos. A cicloplegia máxima é alcançada após 60-180 minutos. Os tempos de recuperação de midríase (retorno

ao diâmetro pupilar basal dentro de 1 mm) e de cicloplegia são de 7-10 dias e 6-12 dias, respectivamente. O demorado início e a prolongada duração de efeito constituem grande desvantagem no uso de atropina⁵⁴¹. Outra indicação é o tratamento de uveíte anterior para prevenir sinéquias posteriores.

Tropicamida é midriático fraco de curta ação (pico em 20-40 minutos) que facilita o exame de fundo de olho, com recuperação em 1 a 6 horas. Pode também ser usada como ciclopérgico em exame de refração em crianças e para evitar sinéquias posteriores em uveíte anterior. O tempo para atingir midríase máxima é de 20-40 minutos. O tempo de recuperação é de seis horas. Para cicloplegia, os tempos são respectivamente de 30 minutos e seis horas⁵⁴¹.

SULFATO DE ATROPINA

(ver página 65)

TROPICAMIDA

Fernando de Sá Del Fiol e Luciane Cruz Lopes

Na Rename 2006: item 19.7

Apresentação

- Colírio 1%.

Indicações^{9, 542}

- Indução de midríase e cicloplegia durante procedimentos diagnósticos no globo ocular, como em exame de fundo de olho (midríase) e exame de refração em crianças (ciclopérgico).
- Tratamento de certos casos de irite aguda, iridociclite e ceratite.
- Prevenção de sinéquias posteriores em uveíte anterior.

Contra-indicações^{5, 8}

- Hipersensibilidade à tropicamida.
- Glaucoma de ângulo estreito.

Precauções⁵

- Em pacientes com mais de 60 anos e hipermetropes, pode precipitar glaucoma agudo de ângulo fechado.
- Íris escura é mais resistente à dilatação pupilar, devendo-se cuidar para evitar repetição de doses e superdosagem.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{5, 8}

Adultos

- Instilar 1 a 2 gotas da solução oftálmica. O exame deve ser realizado dentro de 20 a 30 minutos. Se isso não ocorrer, instilar 1 gota adicional.

Crianças

- Instilar 1 gota da solução oftálmica. O exame deve ser realizado dentro de 20 a 30 minutos. Se isso não ocorrer, instilar 1 gota adicional.
- Aplicar ligeira pressão no saco lacrimal por 1-2 minutos após instilação para evitar a absorção sistêmica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁵

- Pico para midríase; 20 a 40 minutos.
- Pico para cicloplegia: 20 a 35 minutos.
- Tempo de recuperação: 1 a 6 horas.

Efeitos adversos^{5, 8}

- Visão turva, fotofobia, aumento de pressão intra-ocular e conjuntivite.

Orientações aos pacientes ^{5, 8}

- Orientar para evitar dirigir veículos até 2 horas após os exames, se a visão continuar desfocada.
- Alertar sobre visão prejudicada (turva) e fotossensibilidade.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Conservar em recipientes fechados, ao abrigo da luz, à temperatura entre 15 e 30 °C.

19.5 Antiglaucomatosos

Acetazolamida é o protótipo dos inibidores da anidrase carbônica, impedindo a reabsorção de sódio no túbulo contornado proximal, mediada por essa enzima. Como a enzima existe em tecidos extra-renais, acetazolamida exerce algumas ações relacionadas à sua inibição nesses sítios. Tem indicação no glaucoma de ângulo aberto por reduzir a pressão intra-ocular à custa da diminuição de produção do humor aquoso. Está contra-indicado em pessoas com nefrolitíase.

Pilocarpina é agonista muscarínico direto, produzindo efeito miótico e contração do corpo ciliar, facilitando o fluxo de humor aquoso. Em pacientes jovens, ele é preferível ao uso de fisostigmina (anticolinérgico indireto). Por seus inúmeros efeitos adversos, é menos usado atualmente.

Timolol é betabloqueador adrenérgico não seletivo usado no tratamento do glaucoma, pois reduz a pressão intra-ocular, provavelmente por diminuir a produção de humor aquoso; apesar de ser aplicado topicamente, absorve-se e apresenta efeitos adversos sistêmicos em pacientes predispostos. É mais eficaz que os antagonistas beta-1 seletivos (betaxolol) em reduzir a pressão intra-ocular, pois os receptores no olho são fundamentalmente beta-2⁵⁴³. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Tratamento do Glaucoma⁵⁴⁴, é o medicamento da primeira linha no manejo dessa patologia. Está contra-indicado em indivíduos com asma ou insuficiência cardíaca congestiva.

ACETAZOLAMIDA

Silvio Barberato Filho e Luciane Cruz Lopes

Na Rename 2006: item 19.5**Apresentação**

- Comprimido 250 mg.

Indicações ¹

- Adjuvante no tratamento de glaucoma de ângulo aberto crônico.
- Glaucoma secundário.
- Tratamento pré-operatório de glaucoma de ângulo fechado agudo.

Contra-indicações ^{1, 4, 5}

- Hipersensibilidade a acetazolamida, sulfonamidas ou inibidores da anidrase carbônica.
- Glaucoma de ângulo fechado crônico.
- Hipocalemia.
- Hiponatremia.
- Acidose hiperclorêmica.
- Insuficiência renal grave.
- Insuficiência hepática grave.
- Insuficiência adrenocortical (doença de Addison).
- Cirrose hepática.

Precauções^{1, 4, 5, 8}

- Cautela em idosos, diabetes melito, obstrução pulmonar ou enfisema pulmonar, litíase renal, acidose respiratória, insuficiência renal (ver apêndice D) ou hepática (leve ou moderada).
- Dose elevada pode aumentar sonolência e/ou parestesia e diminuir diurese.
- Monitorar contagem sanguínea e eletrólitos quando usado por período prolongado.
- Lactação (ver apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 4, 5}

Adultos

Glaucoma de ângulo aberto crônico

- 250 a 2.000 mg/dia, por via oral, em doses divididas de 1 a 4 vezes ao dia.

Idosos

Glaucoma de ângulo aberto crônico

- 125 mg, por via oral, a cada 6 horas.

Glaucoma secundário e tratamento pré-operatório de glaucoma de ângulo fechado agudo

- 250 mg, por via oral, a cada 4 horas.

Ajuste de dose em insuficiência renal

- DCE superior a 50 mL/minuto: intervalo entre doses deve ser de 6 horas.
- DCE entre 10 mL/min e 50 mL/minuto: intervalo entre doses deve ser de 12 horas.
- DCE inferior a 10 mL/minuto: deverão administrar acetazolamida, pois ela não apresentará efeito.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5, 6}

- Absorção oral rápida.
- Início da ação: 60 a 90 minutos.
- Duração da ação: 8 a 12 horas.
- Pico de efeito: 1 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 8 horas.

Efeitos adversos^{1, 4, 5}

- Hiperemia, ataxia, confusão, parestesia, sonolência, depressão, mal-estar, fadiga, cefaléia, aumento de frequência e volume urinários, alergias cutâneas, hiperglicemia, alterações eletrolíticas, perda de peso, diarreia, perda de apetite, náusea, vômito, alteração do paladar, cristalúria, zumbidos.
- Mais graves: glaucoma de ângulo fechado, acidose metabólica, anafilaxia, discrasias sanguíneas, eritema multiforme, necrose hepática fulminante, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise tóxica epidérmica.

Interações medicamentosas⁵

- Acetazolamida tem seu efeito aumentado por ácido acetilsalicílico e diflunisal.
- Aumenta toxicidade de digoxina (por indução de hipocalcemia), ciclosporina e sotalol (por indução de hipocalcemia ou hipomagnesemia).
- Diminui efeito de lítio e altera a excreção de ácidos e bases orgânicos fracos por alcalinização urinária.
- Diminui as concentrações de primidona.
- Uso concomitante com fenitoína e fosfenitoína pode resultar em aumento do risco de osteomalácia.

Orientações aos pacientes^{1, 4}

- Orientar para não operar máquinas ou dirigir veículos.
- Orientar para a ingestão com alimentos para reduzir efeitos gastrintestinais.
- Orientar para usar preferencialmente pela manhã e, se possível, evitar doses após as 18 horas, devido ao efeito diurético.

- Orientar para a ingestão de bastante líquido durante o tratamento para evitar cálculos renais.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 8}

- Armazenar entre 15 e 30 °C, protegendo de umidade e luz direta.

CLORIDRATO DE PILOCARPINA

Maria Inês de Toledo e Cíntia Fogaça Batista

NA Rename 2006: item 19.5

Apresentação

- Colírio 2%.

Indicações¹

- Glaucoma crônico de ângulo aberto.
- Tratamento de emergência de glaucoma de ângulo fechado antes da cirurgia.
- Para antagonizar os efeitos de midríase e cicloplegia após exame oftalmológico.

Contra-indicações^{1, 4, 5}

- Hipersensibilidade a pilocarpina.
- Irite aguda.
- Uveíte aguda.
- Inflamação aguda do segmento anterior.
- No pós-operatório de glaucoma de ângulo fechado (risco de sinéquia posterior).

Precauções^{1, 2, 4, 5}

- Cautela em pacientes com doença da retina (risco de descolamento de retina), pelo que se exige exame de fundo de olho antes de iniciar tratamento.
- Cautela em pacientes com dano na córnea ou conjuntiva.
- Monitorar a pressão intra-ocular e os campos visuais em tratamento de longa duração de glaucoma crônico de ângulo aberto.
- Cuidado com o uso em pacientes com doença cardíaca, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica não controlada, asma, úlcera péptica, obstrução do trato urinário e doença de Parkinson.
- Interromper o tratamento se aparecerem sintomas de toxicidade sistêmica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 4, 5}

Uso exclusivo em adultos

- Instilar 1 gota no olho até 4 vezes ao dia. Para evitar excessiva absorção sistêmica, os pacientes devem pressionar com o dedo o saco lacrimal por 1 a 2 minutos após instilação da solução.
- Pré-operatório em glaucoma de ângulo fechado: 1 gota a cada 10 minutos por 30 a 60 minutos, seguido por 1 gota a cada 1 a 3 horas até baixa da pressão intra-ocular.
- Íris pigmentada pode requerer concentração maior do miótico ou administração mais freqüente, correndo o risco de superdosagem.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 6}

- Absorção sistêmica é rara.
- Miose ocorre de 10 a 30 minutos após o uso do colírio e dura de 4 a 8 horas. Redução da pressão intra-ocular ocorre geralmente em até 75 minutos e persiste por 4 a 14 horas.

Efeitos adversos^{1, 4, 6}

- Dor nos olhos, visão borrada, espasmo ciliar, lacrimejamento, miopia, congestão da conjuntiva, prurido, hemorragia vítrea e bloqueio pupilar.
- Cefaléia e dor na testa ocasionada por espasmo ciliar, mais intensa nas primeiras 2 a 4 semanas e em indivíduos de mais de 40 anos.
- Alterações de cristalino com uso crônico.
- Raramente podem ocorrer efeitos sistêmicos, incluindo hipertensão, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar, salivação, sudorese, náusea, vômito, diarreia e efeitos psicóticos em idosos.

Interações medicamentosas ^{1, 4}

- O uso concomitante de propranolol aumenta o risco de arritmias.
- Alcalóides da beladona e ciclopentolato podem reduzir o efeito da pilocarpina.

Orientações aos pacientes ^{1, 2, 4}

- Alertar que o colírio de pilocarpina causa dificuldade de adaptação à luz (ofuscamento) e visão borrada temporária.
- Alertar para não operar máquinas ou dirigir até que a visão esteja límpida.
- Orientar para lavar as mãos antes da aplicação.
- Orientar para não usar se a embalagem estiver danificada.
- Ensinar cuidados para não contaminar o frasco de colírio, que deve ser de uso exclusivo.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Guardar em temperatura entre 15 e 30 °C.

MALEATO DE TIMOLOL

Maria Inês de Toledo e Hellen Duarte Pereira

Na Renome 2006: item 19.5**Apresentação**

- Colírio 0,25% e 0,5%.

Indicações ^{1, 2, 4, 6}

- Hipertensão ocular.
- Glaucoma crônico de ângulo aberto.
- Alguns tipos glaucomas secundários.

Contra-indicações ^{1, 4, 5}

- Insuficiência cardíaca congestiva não controlada e choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal.
- Bloqueio cardíaco de primeiro grau.
- Asma ou história de doença obstrutiva das vias aéreas.
- Hipersensibilidade a timolol ou a componentes da preparação.

Precauções ¹

- Risco de queratite em idosos.
- Não pode ser usado isoladamente no glaucoma de ângulo aberto, precisa ser associado a um miótico.
- Uso tópico pode acarretar efeitos sistêmicos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).
- A absorção sistêmica pode desencadear efeitos adversos e interações medicamentosas.

Esquemas de administração ¹**Uso exclusivo em adultos**

- Instilar no olho 1 gota, duas vezes ao dia. Iniciar com solução a 0,25%, aumentando para a de 0,5% se não houver resposta. Após obter controle, diminuir para 1 gota ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 4}

- Pode ocorrer absorção sistêmica após aplicação tópica.
- Meia-vida: 20 horas.
- Início da redução da pressão intra-ocular: 30 minutos.
- Pico do efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 24 horas.

Efeitos adversos ^{1, 5, 6}

- Ardência, dor ou irritação oculares, visão borrada, prurido e hiperemia ocular.
- Cefaléia.

Interações medicamentosas ⁵

- O efeito hipotensivo do timolol pode aumentar com o uso concomitante de acetazolamida, álcool, amilorida, espironolactona, furosemida, anlodipino, flufenazina, clorpromazina, diazepam, enalapril, halotano, tiopental, óxido nítrico, hidralazina, hidroclorotiazida, dinitrato de isossorbida, nitroprusse-to de sódio, cetamina e levodopa.
- O risco de bloqueio AV e bradicardia pode aumentar pela interação com digoxina.
- A interação com epinefrina pode resultar em hipertensão grave.
- Timolol pode mascarar sinais de hipoglicemia induzida por fármacos anti-diabéticos.
- A interação com lidocaína, procainamida ou quinidina pode aumentar o risco de depressão do miocárdio.
- A interação com verapamil aumenta o risco de hipotensão, assistolia e insuficiência cardíaca.
- Pilocarpina aumenta o risco de arritmias.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para lavar as mãos antes da administração.
- Ensinar a inverter o frasco e agitá-lo uma vez antes do uso.
- Ensinar a proceder à oclusão do canal nasolacrimal para evitar absorção, especialmente para cuidadores de crianças.
- Orientar para respeitar o intervalo mínimo de 10 minutos antes de instilar outro medicamento nos olhos.
- Orientar para respeitar o intervalo mínimo de 10 minutos após a aplicação, para colocar lentes de contato.
- Ensinar a manter a embalagem bem fechada e a evitar tocar no aplicador para não contaminar o conteúdo do frasco.

Aspectos farmacêuticos ⁶

- Guardar em temperatura ambiente, protegendo da luz. Não congelar.

19.6 Substituto da lágrima

Hipromelose é lubrificante em condições de xerofthalmia e em indivíduos em uso de lentes de contato. Também indicada em pacientes com exposição corneana prolongada, com risco de ressecamento e desenvolvimento de úlceras, assim como em pacientes com inconsciência prolongada⁵⁴⁵.

HIPROMELOSE

Silvio Barberato Filho e Luciane Cruz Lopes

Na Rename 2006: item 19.6

Sinonímia:

- Hidróxi-propilmetilcelulose ou HMPC

Apresentação

- Colírio 0,2% e 0,3%.

Indicações ^{4,5}

- Substituto da lágrima.
- Ceratoconjuntivite seca.
- Ceratite.
- Ceratite em pacientes com exposição corneana prolongada.
- Lubrificante de lentes de contato e olhos artificiais.
- Procedimentos gonioscópicos.

Contra-indicação ⁵

- Hipersensibilidade a hipromelose.

Precauções ⁵

- Evitar contaminação do frasco através do contato.
- Uso como lubrificante ocular não deve exceder três dias.

Esquemas de administração ⁵

- Instilar uma gota da solução oftálmica no olho afetado, três a quatro vezes ao dia.

Efeitos adversos ^{4, 5}

- Irritação ocular, visão borrada, acolamento de cílios e pálpebras.

Orientações aos pacientes ⁴

- Orientar para remover lentes de contato antes do exame e aguardar pelo menos 15 minutos após o exame para recolocá-las.
- Orientar para não administrar simultaneamente com outros colírios e, se for necessário, respeitar um intervalo mínimo de 5 minutos para colocar outro medicamento nos olhos.
- Orientar para a necessária agitação do frasco antes de cada aplicação.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Armazenar entre 15 e 30 °C, exceto se houver outra especificação do fabricante. Proteger de umidade e luz direta. Não congelar a solução.

19.7 Agentes diagnósticos

Fluoresceína sódica é corante empregado na detecção de defeitos epiteliais da córnea, no ajuste de lentes de contato e também na localização de feridas na córnea. Outro uso consiste no teste de potência lacrimal: as secreções nasais são examinadas sob luz azul após seis minutos da instilação; os canais lacrimais são considerados desobstruídos caso traços de corante estejam presentes na secreção.

Tropicamida é um anticolinérgico utilizado para indução de midríase e cicloplegia durante procedimento diagnóstico no olho.

FLUORESCÉINA SÓDICA

Simone Sena Farina

Na Rename 2006: item 19.7**Apresentação**

- Colírio 1%.

Indicações ^{1, 2, 6, 8}

- Detecção de lesões e corpos estranhos na córnea.
- Auxilia o diagnóstico em angiografia oftálmica.
- Auxilia no ajuste de lentes de contato.
- Teste de potência lacrimal: as secreções nasais são examinadas sob luz azul após seis minutos da instilação; os canais lacrimais são considerados desobstruídos caso traços de corante estejam presentes na secreção.

Contra-indicações ^{1, 5, 8}

- Hipersensibilidade.
- Uso concomitante com lentes de contato.

Precaução ^{1, 6}

- Turvação transitória da visão. Advertir o paciente quanto a operar máquinas ou dirigir até o restabelecimento da visão.

Esquemas de administração ^{1, 9}

- Instilar 1 a 2 gotas da solução oftálmica, esperando alguns segundos para que tinja o epitélio corneano. Lavar com água estéril para retirar o excesso.

Efeitos adversos ⁸

- Raros e locais; ardência passageira é o efeito mais frequente.

Orientações aos pacientes ^{5, 8}

- Orientar para remover lentes de contato antes do exame e aguardar pelo menos 1 hora após o exame para recolocá-las. E lavar abundantemente os olhos antes da recolocação.
- Alertar para a possível permanência de uma coloração amarela de conjuntiva e pele das pálpebras por 6 a 12 horas.
- Advertir o paciente quanto a cautela para operar máquinas ou dirigir até o restabelecimento da visão.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Conservar em recipientes fechados, ao abrigo da luz, à temperatura entre 15 e 30 °C.

TROPICAMIDA

(ver página 769)

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *WHO model formulary 2006*. Geneva: WHO; 2006. Available from: <<http://mednet3.who.int/EMLib/modelFormulary/modelFormulary.asp>>.
2. British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 54th. ed. London: BMJ Publishing Group and RPS Publishing; 2007.
3. British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. *British National Formulary for Children*. London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing and RCPC Publications; 2007.
4. Klasco RK, editor. USP DI Drug Information for Health Care Professional [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
5. Klasco RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
6. Klasco RK, editor. *Martindale: the extra pharmacopoeia*. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
7. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. *Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002*. Rio de Janeiro: ENSP; 2002. [CD-rom]
8. Wannmacher L, Bermudez JAZ, Reis, ALA, Osorio-de-Castro CGS, Pepe VLE, Luiza VL, Bonfim J R.A, Silver LD, Marín N. *Formulário Terapêutico Nacional*. Rio de Janeiro : ENSP; 2000. [mimeo]
9. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook 2005-2006*. Hudson: Lexi-Comp; 2005.
10. Tatro DS, editor. *Drug Interaction Facts 2005: the authority on drug interactions*. St. Louis: Facts & Comparisons; 2005.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yafee SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005.
12. Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs*. 14th. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000.
13. McEvoy GK, editor. *AHFS Drug information*. Bethesda, MD: ASHP; 2006.
14. Kliemann FAD, Monte TL. Antiepilépticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 536-53.
15. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ* 2006; 332:339-42.
16. Sills GJ. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003, 53: 2-6.
17. Deckers CL, Hecster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42:1387-94.
18. Leppik IE. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology* 2000; 55(Supl 3): S25-S29.
19. Deckers CL. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 10-14.
20. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005: 239.
21. Shorvon S. *A handbook of epilepsy treatment*. Oxford: Blackwell Science; 2000: 248.
22. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *The Selection and Use of Essential Medicines: report of the WHO Expert Committee, 2005: 11* [WHO Technical Report Series; 933]

Referências

23. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356:323-9.
24. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S2-S8.
25. Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia* 2001; 42:445-57.
26. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2001; 70 (Suppl II): II22-II27.
27. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ* 2005; 331: 673-77.
28. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631-7.
29. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:92-4.
30. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 50th. ed. London: BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005:243.
31. Treiman DM. Treatment of convulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81:273-85.
32. Report OMS WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *The Selection and Use of Essential Medicines: report of the WHO Expert Committee, 2007* [Unedited prepublication] Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/index.html>.
33. The Eclâmpsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclâmpsia? Evidence from the collaborative eclâmpsia trial. *Lancet* 1995; 345:1455-63.
34. Wannmacher L. Manejo da hipertensão na gravidez: o pouco que se sabe. In: OPAS. *Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília, DF; 2004. [OPAS, volume 1, número 11].
35. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclâmpsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
36. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclâmpsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-90.
37. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclâmpsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
38. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclâmpsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
39. Posner E. Absence seizures in children. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0317/0317_I1.jsp>.
40. Geddes J, Briess D. Bipolar disorder: treatments for mania. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1014/1014_I2.jsp>.
41. Marson A, Ramaratnam S. Epilepsy. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/nud/1201/1201.jsp>>.
42. Hazell P. Depression in children. May go unnoticed and untreated. *BMJ* 2002; 325:229-30.
43. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
44. Hazell P. Depression in adolescents. *BMJ* 2007; 335:106-7. [Editorial]

45. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 142.
46. Howard LM, Hoffbrand S, Henshaw C, Boath L, Bradley E. Antidepressant prevention of postnatal depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
47. Hoffbrand S, Howard L, Crawley H. Antidepressant treatment for post-natal depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
48. Antidépresseurs IRS et malformations congénitales. *Rev Prescr* 2006; 26 (273):430-1.
49. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000; 320:26-30.
50. Wannmacher L. Fármacos usados nos distúrbios afetivos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 587-604.
51. Wannmacher L. Depressão maior: da descoberta à solução. In: OPAS. *Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2004. [OPAS, volume 1, número 5].
52. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3 (5):449-56.
53. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326 (7397): 1014.
54. Barbui C, Butler R, Cipriani A, Geddes J, Hatcher S. Depression in adults (drug and other physical treatments). *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Jun 2007 (based on April 2006 search)]
55. Keck PE Jr, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord* 2003; 73: 163-9.
56. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
57. Stage KB; Danish University Antidepressant Group. Orthostatic side effects of clomipramine and moclobemide during treatment for depression. *Nord J Psychiatry* 2005; 59(4): 298-301.
58. Dusseldorp E, Spinhoven P, Bakker A, van Dyck R, van Balkom AJ. Which panic disorder patients benefit from which treatment: cognitive therapy or antidepressants? *Psychother Psychosom* 2007; 76 (3): 154-61.
59. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (2):269-76.
60. Reynolds III CF, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, et al. Nortriptyline and Interpersonal Psychotherapy as Maintenance Therapies for Recurrent Major Depression. A Randomized Controlled Trial in Patients Older Than 59 Years. *JAMA* 1999;281:39-45.
61. Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, Peindl KS, Piontek CM, Sit DK, Findling RL, Moses-Kolko EL. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2006 ; 26 (4):353-60.
62. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130 (1-2):66-75.
63. Cipriani A, Brambilla P, Furukawa T, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
64. McKenzie MS, McFarland BH. Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (5):513-23.

Referências

65. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord* 2003; 5: 180-8.
66. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
67. Geddes J, Briess D. Bipolar Disorder. *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 May 2006 (based on November 2004 search)]
68. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:4-14.
69. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA; LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatr* 2003; 64:144-51.
70. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software
71. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
72. Rieder CRM, Rotta FT. Antiparkinsonianos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 554-63.
73. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 53th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <<http://www.bnf.org>>.
74. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002; 58:11-7.
75. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: S79-S86.
76. Nadeem Z, McIntosh A, Lawrie S. Schizophrenia. *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Nov 2006 (based on September 2005 search)]
77. Moreira LB, Costa AF, Fuchs FD. Antipsicóticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:577-86.
78. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebeington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321:1371-6.
79. Wannmacher L Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? In: OPAS. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. Brasília, DF; 2004. [OPAS, v. 1, n. 12].
80. Davis JM. The Choice of Drugs for Schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354 (5): 518-20. [Editorial]
81. Adams CE, Awad G, Rathbone J, Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
82. Almerie MQ, Alkhateeb H, Essali A, Matar HE, Rezk E. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
83. Waraich PS, Adams CE, Roque M, Hamill KM, Marti J. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
84. Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
85. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
86. Guimarães FS. Hipnóticos e ansiolíticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 564-76.

87. Wannmacher L. Como manejar a insônia em idosos: riscos e benefícios. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2007. [OPAS, v. 4, n. 5].
88. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Can Med Assoc J* 2000; 25: 225-33.
89. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. In: Brunton LA, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 401-27.
90. Dundar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8 (24):1-125.
91. Carlson G, Roy-Byrne P. Treatment of generalized anxiety disorder: do benzodiazepines still have a role ? In: Nutt D, Rickels K, Stein D, eds. *Generalized anxiety disorder*. London: Martin Dunitz; 2002:111-23.
92. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 171-99.
93. Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ* 2006; 333:424-9.
94. Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8 (1):107-29.
95. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. *CMAJ* 2007; 176 (10):1449-54.
96. Hsin YL, Chuang MF, Shyu WC, Lin CY, Chen YH, Harnod T. Adult-onset autosomal dominant myoclonic epilepsy: report of a family with an overlooked epileptic syndrome. *Seizure* 2007;16 (2):160-5.
97. Glass GA, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Orthostatic myoclonus: a contributor to gait decline in selected elderly. *Neurology* 2007; 68 (21): 1826-30.
98. McKelvie R. Heart failure. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Jan 2007 (based on February 2006 search)]
99. Gus M, Rohde LE, Fuchs FD. Fármacos usados em insuficiência cardíaca. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 705-18.
100. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
101. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289:871-8.
102. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004; 10:155-64.
103. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
104. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.
105. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Exp Rev Cardio Med* 2003; 1: 35-41.
106. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
107. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450-6.
108. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Eng J Med* 1987; 316:1429-35.

Referências

109. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991; 325: 669-77.
110. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Eng J Med* 1992; 327: 685-91.
111. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
112. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
113. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Dei Cas L, Spark P, Swedberg K, Poole-Wilson PA; for the COMET investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* Jun 18, 2007.
114. Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Poole-Wilson PA, Metra M, Komajda M, Swedberg K, Di Lenarda A, Spark P, Scherhag A, Moullet C, Lukas MA. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (9):963-71.
115. Dicionário de Administração de Medicamentos na Enfermagem 2005/2006. 4ª. ed. Rio de Janeiro: EPUB; 2004
116. Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, Walker MJA, Hoffman BB. *Farmacologia integrada*. São Paulo: Manole; 1999. 606p.
117. UpToDate online [Internet] version 15.3. Furosemide. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=furosemide&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
118. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
119. UpToDate online [Internet] version 15.3. Hydrochlorothiazide. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=hydrochlorothiazide&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
120. Hoffman B, Page C, Curtis M, Walker M, Sutter M. *Farmacologia integrada*. 2ª. ed. São Paulo: Manole; 2004.
121. UpToDate online [Internet] version 15.3. Metoprolol. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=metoprolol&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
122. Zimmerman L, Fuchs FD. Antiarrítmicos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:719-32.
123. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
124. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
125. Zebis LR, Christensen TD, Thomsen HF, Mikkelsen MM, Folkersen L, Sorensen HT, Hjortdal VE. Practical regimen for amiodarone use in preventing postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2007; 83 (4):1326-31.
126. Giri A, White M, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 830-6.

127. Gosselink ATM, Crijns HJ, Van Gelder IC, *et al.* Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267: 3289-93.
128. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann J-F. Antiarrhythmic Drugs for Maintaining Sinus Rhythm After Cardioversion of Atrial Fibrillation. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2006; 166 (7):719-28.
129. Crijns HJGM, Van Gelder IC, Kingma JH, *et al.* Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by class IC drug. *Eur Heart J* 1994; 15:1403-8.
130. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, *et al.* Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 67-75.
131. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, *et al.* Randomized trial of low-dose amiodarone in severe heart failure: Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina. *Lancet* 1994;344:493-8.
132. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individuals data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.
133. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-90.
134. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, *et al.* Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
135. Suttorp MJ, Kingma JH, Tjon RM, *et al.* Efficacy and safety of low and high dose sotalol *versus* propranolol in the prevention of supraventricular tachyarrhythmias early after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 100: 91-96.
136. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 713-66.
137. Tsuneda T, Yamashita T, Fukunami M, Kumagai K, Niwano S, Okumura K, Inoue H. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: the Quality of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study. *Circ J* 2006; 70 (8): 965-70.
138. Sticherling C, Behrens S, Kamke W, Stahn A, Zabel M. Comparison of acute and long-term effects of single-dose amiodarone and verapamil for the treatment of immediate recurrences of atrial fibrillation after transthoracic cardioversion. *Europace* 2005; 7(6):546-53.
139. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, Graham J, Wright RA, Hall JA, Sutton A, de Belder MA. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2006; 92 (9):1278-84.
140. UpToDate online [Internet] version 15.3. Atenolol. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=atenolol&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
141. Cardoso SR, Martins C. Interação droga-nutriente [Drug-food interactions]. Curitiba: Nutro-Clinica; 1998.
142. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:337-40.
143. UpToDate online [Internet] version 15.3. Verapamil. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=verapamil&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
144. Martins C, Moreira SM, Pierosan SR. Interações droga-nutriente. 2^a. ed. Curitiba: NutroClinica; 2003.

Referências

145. Polanczyk CA, Gus M, Fuchs FD. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:644-67.
146. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340:1421-4.
147. Danchin N, Durand E. Acute myocardial infarction. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Mar 2006 (based on August 2004 search)]
148. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
149. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-53.
150. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
151. Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007; 369: 168-9.
152. The Scandinavian Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
153. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, Pedersen TR, Kjekshus J; 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364 (9436):771-7.
154. Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292 (11):1307-16.
155. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363 (9411):757-67.
156. O'Toole L. Angina (stable). *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Apr 2007 (based on December 2005 search)]
157. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic coronary artery disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1281-354.
158. Destors JM, Boissel JP, Philippon AM, et al. Controlled clinical trial of bepridil, propranolol and placebo in the treatment of exercise induced angina pectoris. *Fundam Clin Pharmacol* 1989; 3:597-611.
159. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris: the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17:76-81.
160. Singh S. Long-term double-blind evaluation of amlodipine and nadolol in patients with stable exertional angina pectoris. *Clin Cardiol* 1993; 16: 54-58.
161. Hall R, Chong C. A double-blind parallel-group study of amlodipine versus long-acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina. *Cardiology* 2001; 96:72-77.
162. Karlberg KE, Saldeen T, Wallin R, et al. Intravenous nitroglycerine reduces ischaemia in unstable angina pectoris: a double-blind placebo-controlled study. *J Intern Med* 1998; 243:25-31.
163. Natarajan M. Angina (unstable). *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Oct 2005 (based on March 2004 search)]

164. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:1243-79.
165. Antman EM. ST-elevation myocardial infarction management. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 1167-226.
166. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73:331-7.
167. HINT Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; 56:400-13.
168. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6:199-226.
169. ISIS-1 Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2:57-65.
170. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318:1730-7.
171. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 1991; 83: 422-37.
172. Douchet S, Malekianpour M, Theroux P, et al. Randomized trial comparing intravenous nitroglycerin and heparin for treatment of unstable angina secondary or restenosis after coronary artery angioplasty. *Circulation* 2000; 101:955-61.
173. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. *Clin Cardiol* 1998; 21: 633-41.
174. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC, et al. Early nifedipine in acute myocardial infarction: the TRENT study. *BMJ* 1986; 293:1204-8.
175. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction: the Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993; 153:345-53.
176. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.
177. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998;97:2202-12.
178. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. Systematic overview of individual data from 96 712 randomized patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1801-7.
179. Thérroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88:2045-8.
180. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327:141-5.
181. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO trial. *N Engl J Med* 1993; 329:673-80.
182. Grupo Italiano per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus on heparin among 12.490 patients with myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336:65-71.
183. Third International Study of Infarct Survival (ISIS-3) Collaborative Group. A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339:753-70.

Referências

184. The ASSENT-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:605-13.
185. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: The Assessment of the Safety and Efficacy of the New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomised trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 135.
186. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results of all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
187. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
188. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
189. UpToDate online [Internet] version 15.3. Amlodipine. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=amlodipine&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
190. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. V *Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial*. 2006. [Citado 2007 ago. 24]. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>>.
191. Mumme A, Kernen M, Homann HH, Zumtobel V. The temperature dependence of fibrinolysis with streptokinase. *Dtsch Med Wochenschr* 1993 Nov 5;118(44):1594-6.
192. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Streptokinase: a review of its clinical pharmacology, mechanism of action and therapeutic uses. *Drugs* 1973;5(5):357-45.
193. Strife JL, Ball WS Jr, Towbin R, Keller MS, Dillon T. Arterial occlusions in neonates: use of fibrinolytic therapy. *Radiology* 1988 Feb;166(2):395-400.
194. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307-13.
195. UpToDate online [Internet] version 15.3. Simvastatin. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=simvastatin&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
196. Fuchs FD. Fármacos anti-hipertensivos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 668-83.
197. Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. *Lancet* 2006;368(9529):6-8.
198. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2; 2004. Oxford: Update Software.
199. The ALLHAT Of.cers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-97.
200. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49 (4):839-45.
201. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and

- chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47(3): 352-8.
202. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9496):1545-53.
 203. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 204. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24 (11): 2131-41.
 205. Cruickshank JM. New guidelines on hypertension. *Lancet* 2006; 368 (9536): 641. [Letter]
 206. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 207. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364 (9446): 1684-9.
 208. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Lyle PA, Zhang Z, Edelman JM. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? *Blood Press* 2007; 16 (1): 6-12.
 209. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Atenolol and cardiovascular risk: an issue close to the heart. *Lancet* 2006; 367: 627-8.
 210. Wannmacher L. Manejo da hipertensão na gravidez: o pouco que se sabe. In: OPAS. *Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2004. [OPAS, v. 1 n. 11]
 211. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 212. UpToDate online [Internet] version 15.3. Methyldopa. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=methyldopa&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
 213. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.
 214. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, et al; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension* 2006; 48 (3):374-84.
 215. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (21): 2805-16.
 216. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955-64.
 217. Estacio RO, Barriet W, Jeffers MS, Hiatt WB, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of Nisoldipine as compared with Enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-52.
 218. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:597-603.

Referências

219. Wright JT JR, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421-31.
220. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GR, *et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583-92.
221. Shankar PK, Vidyasagar S, Adiga S, Naidu MU, Usha Rani P, Rao D, *et al.* Safety and tolerability of trandolapril in mild to moderate hypertension--a double blind comparative clinical trial with enalapril in Indian population. *Indian J Physiol Pharmacol* 2006; 50 (4): 421-6.
222. Otero ML, Claros NM; Study Investigators Group. Manidipine versus enalapril monotherapy in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, 24-week study. *Clin Ther* 2005; 27 (2):166-73.
223. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97:122-40.
224. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 959-61.
225. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:955-60.
226. UpToDate online [Internet] version 15.3. sodium nitroprusside. In: UpToDate, Rose BD, editors, UpToDate, Waltham, MA, 2007. [Cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=sodiumnitroprusside&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
227. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
228. Guglin M, Awad KE, Polavaram L, Vankayala H. Aldosterone antagonists: the most underutilized class of heart failure medications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 (1): 75-9.
229. Gao X, Peng L, Adhikari CM, Lin J, Zuo Z. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2007; 13 (3):170-7.
230. Chang SC, Chang HI, Chen FJ, Shiao GM, Wang SS, Lee SD. Therapeutic effects of diuretics and paracentesis on lung function in patients with non-alcoholic cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol* 1997; 26:833-8.
231. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jiménez W, Ginès P, *et al.* Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; 26:614-20.
232. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24 (11): 2285-92.
233. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70 (12):2116-23.
234. Salvador DRK, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FER. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
235. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333:420.
236. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

237. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-45.
238. Neaton, JD; Grimm Jr, RH; Prineas, RJ *et al.* Treatment of mild hypertension Study (TOMHS): final results. *JAMA* 1993; 270:713-24.
239. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289 (19):2560-72.
240. Mindell JA, Chertow GM. A practical approach in acute renal failure. *Med Clin North Am* 1997; 81:731-48.
241. Wakai A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
242. Hinds C, Watson D. Manipulating hemodynamics and oxygen transport in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1074-5.
243. Moraes RS, Fuchs FD. Fármacos usados em choque. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 733-43.
244. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 1995; 333:1025-32.
245. Lakobishvili Z, Hasdai D. Cardiogenic shock: treatment. *Med Clin North Am* 2007; 91 (4):713-27.
246. Müllner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
247. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen de-livery in the treatment of critically ill patients. *N Eng J Med* 1994; 330:1717-22.
248. Dominguez-Rodriguez A, Samimi-Fard S, Garcia-Gonzalez MJ, Abreu-Gonzalez P. Effects of levosimendan versus dobutamine on left ventricular diastolic function in patients with cardiogenic shock after primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2007 Jul 20; [Epub ahead of print]
249. Samimi-Fard S, García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2007 Jul 20; [Epub ahead of print]
250. Leclerc F, Sadik A. Is there still a place for dopamine in the paediatric critical care setting? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26 (6):576-580.
251. UpToDate online [Internet] version 15.3. Dopamine. In: UpToDate, Rose BD (Editors), UpToDate, Waltham, MA, 2007. [cited 2007 Dec 8]. Available from: <<http://www.utdol.com/utd/content/search.do?search=dopamine&searchOffset=0&source=MISSPELL>>.
252. Wannmacher L, Costa AF. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. Brasília; 2004. (OPAS, v. 1, n. 10]
253. Reinhardt SC, Vaughan CJ. Statins in acute coronary syndromes. *Drugs Today Barc* 2002; 38: 339-50.
254. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-6.
255. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic Lipid-Lowering Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: Background Paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140 (8): 650-8.
256. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45 (4):645-54.

Referências

257. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
258. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-92.
259. Costa J, Borges M, David C, Carneiro AV. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332:1115-24.
260. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7-22.
261. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990; 2: 392-5.
262. Taylor MJ, Carney S, Geddes J, Goodwin G. Folate for depressive disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
263. Malouf R, Grimley Evans J, Areosa Sastre A. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
264. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
265. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
266. McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Lougheed J, Walker MC. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 115-21.
267. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, Vale L, Wallace S, MacLeod A. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software. To assess the effects of rHu EPO use in pre-dialysis patients with renal anaemia.
268. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Vale L, Wallace S, MacLeod A. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
269. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
270. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
271. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *Am J Hypertens* 2000; 13:105-10.
272. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003; 143:582-6.
273. Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
274. Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

275. Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
276. Rohde LE, Fuchs FD, Picon PD. Antitrombóticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 684-704.
277. Smith SE, Biggs MT, Sekhon LH. Risk factors and prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery. *Surg Technol Int* 2005;14: 69-76.
278. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, Jackson S, Turpie AG, MacKinnon B, Hirsh J, Gent M; Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296 (8):935-42.
279. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130 (10): 800-9.
280. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:229-36.
281. Ozgonenel B, O'malley B, Krishen P, Eisenbrey AB. Warfarin reversal emerging as the major indication for fresh frozen plasma use at a tertiary care hospital. *Am J Hematol* 2007 Aug 2; [Epub ahead of print]
282. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 1789-806.
283. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1231-66.
284. Massel D, Little SH. Risks and Benefits of adding anti-platelet therapy to warfarin among patients with prosthetic heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 569-78.
285. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al, for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1493-5.
286. Keller T, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD005158.
287. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients in risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329.
288. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355:1295-302.
289. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Benefits depend on the patient's absolute cardiovascular and bleeding risks. *MJA* 2002; 177:343-344.
290. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-81.
291. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:49.
292. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
293. Hedner U, Brun NC. Recombinant factor VIIa (rFVIIa): its potential role as a hemostatic agent. *Neuroradiology* 2007; [Epub ahead of print]
294. Quintana Díaz M, Sánchez Casado M, García de Lorenzo Y Mateos A. Recombinant activated Factor VII. *Med Intensiva* 2007; 31 (6): 326-30.

Referências

295. Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
296. Hind D, Lloyd-Jones M, Makris M, Paisley S. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with Haemophilia A and inhibitors (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
297. Marti-Carvajal AJ, Salanti G, Marti-Carvajal PI. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
298. Lewis SJ, Stephens E, Florou G, Macartney NJ, Hathaway LS, Knipping J, Collins PW. Measurement of global haemostasis in severe haemophilia A following factor VIII infusion. *Br J Haematol* 2007; [Epub ahead of print]
299. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor: Looking back and looking forward. *Thromb Haemost* 2007; 98 (1):55-62.
300. Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG, Piseddu G, Schiavoni M, Pignoloni P, Mannucci PM; For The Rits-Fitnhes Study Group. Immune tolerance induction with a high purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia* 2007; 13 (4): 373-9.
301. Franchini M, Veneri D, Lippi G. Inherited factor XI deficiency: a concise review. *Hematology* 2006; 11(5): 307-9.
302. Salomon O, Seligsohn U. New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia* 2004; 109 (Suppl 4): 184-7.
303. Junagade P, Grace R, Gover P. Fixed dose prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulation therapy. *Hematology* 2007 Jun 20:1. [Epub ahead of print]
304. Leissing CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2007 Aug 29; [Epub ahead of print]
305. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
306. The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
307. Alderson P, Bunn F, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
308. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *The Selection and Use of Essential Medicines: report of the WHO Expert Committee, 2005: 21* [WHO Technical Report Series; 933]
309. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
310. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
311. Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, Weber D, Menke H, Stinner B, Junginger T, et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Lancet* 1994; 343:933-40
312. Perlroth DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2007; 167 (1): 74-80.
313. Kunamneni A, Abdelghani TT, Ellaiah P. Streptokinase--the drug of choice for thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombol* 2007; 23 (1): 9-23.

314. Grupo Italiano per Lo Studio Della Streptochinase Nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:97-402.
315. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
316. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: A Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27:2203-14.
317. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rácz I, Howard JM, van Rensburg J, et al for the Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 12: 719-26.
318. Ell C, Schoerner C, Solbach W, Stolte M, Vieth M, et al. and the AMOR Study Group. The AMOR Study: a randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with amoxicillin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:685-91.
319. Coelho LC, León-Barúa R, Quigley E and representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Associations of Gastroenterology (AIGE). Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2688-91.
320. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on the identification and treatment of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease in adults. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 331-7.
321. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungins AP, Jones R and The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
322. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 54th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <<http://www.bnf.org>>.
323. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:467-75.
324. Della Monica P, Lavagna A, Masoero G, Lombardo L, Crocellá L, Pera A. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatments in a primary care setting in Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1269-75.
325. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: A Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27:2203-14.
326. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (Suppl 2): S1-S16.
327. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptoms relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis. *Gastroenterology* 1997; 112:1798-810.
328. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338:727-34.
329. Suerbaum S, Michetti P. Medical Progress: *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
330. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
331. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in

Referências

- the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
332. Brandão ABM. Antieméticos. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:801-13.
333. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
334. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1230-4.
335. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron + dexamethasone vs metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis. *Lancet* 1992;340:96-9.
336. Roila F, Ballatori E, Tonato M, Del Favero A. 5-HT₃ receptor antagonists: differences and similarities. *Eur J Cancer* 1997; 33:1364-70.
337. del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* 2000; 89:2301-8.
338. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999; 88:1370-9.
339. Brandão ABM. Laxativos e anti-diarréicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L & Ferreira MBC (Eds). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 814-23.
340. Baqui AH, Ahmed T. Diarrhoea and malnutrition in children. Replacing fluid and minerals, particularly zinc, remains vital. *BMJ* 2006; 332:78. [Editorial]
341. Hanauer SB, DuPont HL, Cooper KM, Laudadio C. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of loperamide plus simethicone versus loperamide alone and simethicone alone in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5):1033-43.
342. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol* 2005; 11(10):1540-3.
343. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editors. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
344. Jones MP, Talley NJ, Nuyts G, Dubois D. Lack of objective evidence of efficacy of laxatives in chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2222-30.
345. Wannmacher L. Constipação intestinal crônica no adulto e na criança: quando não se precisa de medicamentos. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2005. [OPAS, volume 3, número 1]
346. Ramkumar D, Rao SSC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 936-71.
347. McEvoy GK editor. *AHFS Drug Information*. Bethesda, MD: ASHP, 2005.
348. Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 749-56.
349. Taketomo C K, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook*. 12th. ed. Hudson: Lexi-comp; 2005.
350. Psyllium. In: *Farmacopéia Portuguesa [Portuguese pharmacopeia]*. 7ª. ed. Lisboa: Infarmed; 2002. vol. 2, p.721-2. Portuguese.
351. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21(1): 95-110.
352. Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, West MJ, Aske DM. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: A randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990; 89: 597-601.
353. Rees J. Asthma control in adults. *BMJ* 2006; 332:767-71.

354. Walters EH, Walters J, Gibson P, Jones PW. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
355. Bisgard H, Szeffler S. Long acting β_2 agonists and paediatric asthma. *Lancet* 2006; 367: 286-8.
356. Salpeter, SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-Analysis: Effect of Long-Acting [beta]-Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144 (12): 904-12.
357. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group. The salmeterol multicenter asthma research trial. *Chest* 2006; 129: 15-26.
358. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
359. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
360. Stelmach R, do Patrocínio T Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128 (5): 3140-7.
361. Townshend J, Hails S, Mckean M. Management of asthma in children. *BMJ* 2007; 335: 253-7.
362. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1030-5.
363. Qureshi F, Zaritsky A, Lakkis H. Efficacy of nebulized ipratropium in severely asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 205-11.
364. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, Morgan JP, Heyl GT, Freyberg CW, et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1998; 31:208-13.
365. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999; 34:8-18.
366. Rodrigo J, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161:1862-8.
367. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The Role of anticholinergics in acute asthma treatment. *Chest* 2002; 121:1977-87.
368. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
369. Browne GJ, Trieu L, Van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Crit Care Med* 2002; 30: 448-53.
370. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
371. McDonald NJ, Bara AI, McKean M. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
372. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; April 1997. [Publication No. 97-4051].
373. Cates C. Chronic asthma. *BMJ* 2001; 323: 976-9.
374. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

Referências

375. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
376. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
377. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
378. World Health Organization (WHO) and National Heart, Lung, and Blood Institute (U.S.) (NHLBI). Global Initiative for Asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995 (revised 1998). 249 p.
379. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48 (Suppl): 1-248.
380. Amitabha C, Rakesh L, Pandey RM, Kabra SK. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and salbutamol versus salbutamol alone in children with acute exacerbation of asthma. *The Indian J Pediatr* 2006; 73 (11): 979-83.
381. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Acute asthma treatments. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2006 Aug [cited 2007 May 25]. Available from: <<http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501.jsp>>.
382. Klasco RK, editor. USP DI. Advice for the Patients [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2007 May 5]. Available form: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
383. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0302/0302.jsp>>.
384. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Asthma: acute asthma treatments. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501_I4.jsp>.
385. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Asthma: Chronic asthma treatments. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501_I1.jsp>.
386. Kerstjens H, Postma D, ten Hacken N. Chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 Feb [cited 2007 May 25]. Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1502/1502_I3.jsp>.
387. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
388. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeated courses – National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98:144-50.
389. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
390. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wienczek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (1):26-30.
391. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131-9.
392. Sinha S, Moya F, Donn SM. Surfactant for respiratory distress syndrome: are there important clinical differences among preparations? *Curr Opin Pediatr* 2007; 19 (2):150-4.
393. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No. CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
394. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

395. Parker KL, Schimmer BP. Pituitary hormones and their hypothalamic releasing hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006:1489-510.
396. Farwell AP, Braverman LE. Thyroid and antithyroid drugs. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1511-40.
397. Branchtein L, Matos MCG. Fármacos e tireóide. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:876-85.
398. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20 (5): 559-78.
399. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A. Effect of Different Starting Doses of Levothyroxine on Growth and Intellectual Outcome at Four Years of Age in Congenital Hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12 (1):45-52.
400. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (6): 2157-62.
401. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2354-9.
402. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams' textbook of endocrinology*. 10th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003: 374-421.
403. Ngo AS, Lung Tan DC. Thyrotoxic heart disease. *Resuscitation* 2006; 70 (2): 287-90.
404. Wareham NJ, O'Rahilly S. The changing classification and diagnosis of diabetes. New classification is based on pathogenesis, not in insulin dependence. *BMJ* 1998; 317:359-60.
405. Wannmacher L. Antidiabéticos orais: comparação entre diferentes intervenções. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2005. [OPAS, v. 2, n. 11].
406. Campbell A. Glycaemic control in type 2 diabetes. *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Jul 2006 (based on June 2005 search)]
407. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
408. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352: 837-53.
409. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001; 358: 739-46.
410. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1998; 352:832-3.
411. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 52nd. ed. London: BMJ Publishing Group and RPS Publishing; September 2006. Available from: <<http://www.bnf.org/bnf/bnf>>.
412. Crespi-Monjo M, Delgado-Sánchez O, Ventayol-Bosch P, Lafuente-Fló A, Pinteñoblanco M, Escrivá-Torralva A, Puigventósatorre F, Martínez-López I. Estudio prospectivo y aleatorizado de intercambio terapéutico de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Farm Hosp (Madrid)* 2004; 28 (6):426-32.
413. Lindberg G, Lindblad U, Melander A. Sulphonylureas for treating type 2 diabetes mellitus (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
414. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64 (12): 1339-58.
415. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6):477-82.

20	DISPOSITIVO INTRA-UTERINO	809
	Dispositivo intra-uterino modelo T	809

Referências

- monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
419. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 420. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005; 366(9483):409-21.
 421. Wannmacher L, Lubianca JN. Terapia de reposição hormonal na menopausa: Evidências atuais. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2004. [OPAS, v.1, n. 6].
 422. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 423. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 424. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lidgren A, Correia N, Persson I. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824-8.
 425. Klasco RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Drug evaluations (Estrogens). Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Jun 5]. Available form: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
 426. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstetric Gynecol* 1998; 92(4):722-7.
 427. Palmer D. Prescribing and the menopause: regimens for hormone replacement therapy. [Citado 2007 jul 30] Disponível em <<http://www.australianprescriber.com/magazine/17/1/13/6/>>.
 428. Kuhl, H. Pharmakologie von Sexualsteroiden. *Der Gynäkologe* 1998; 31(10):832-47.
 429. Reilly CH et al (eds.) Drug Facts and Comparisons 2005. 59th. ed. Saint Louis, (Missouri): Wolters Kluwer Health; 2005: 262-8.
 430. Schmidt JW, Wollner D, Curcio J, Riedlinger J, Kim LS. Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. *Gynecol Endocrinol* 2006; 26 (10):564-77.
 431. Liewertz RW. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(5):1289-93.
 432. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2002; 42:93-104.
 433. Jewelewicz R. New developments in topical estrogen therapy. *Fertil Steril* 1997; 67(1):1-12.
 434. Bachmann G. The estradiol vaginal ring: a study of existing clinical data. *Maturitas* 1999; 22:S21-S29.
 435. Casper F, Petri E, Vaginal Ring Study Group. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. *Int Urogynecol J* 1999; 10:171-6.
 436. Drug Interactions. Substractes. Version 4.0 [AUG 2007]. Updated 2007 Nov 29. [Cited 2007 Ago 01]. Disponível em: <<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>>.
 437. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigation in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981; 3: 321-7.
 438. Vooijs GP, Geurts TBP. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62 (1):101-6.
 439. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Jul 2006 (based on December 2005 search)]
 440. Focan C, Beauvain M, Majois F, Canon J-L, Cusumano G, Focan-Henrard D, Lobelle J-P, for the Adjuvant Breast Cancer Project, Belgium. High-Dose Oral Medroxyprogesterone Acetate or Tamoxifen as Adjuvant Hormone Therapy for

- Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: Randomized Trial with 7-Year Update. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:136-41.
441. von Minckwitz G, Loibl S, Brunnert K, Kreienberg R, Melchert F, Mösch R, et al., for the South West German Gynecologic Oncology Group (SWGGO). Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer—a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2265-71.
442. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.
443. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2002; 162:1409-15.
444. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:2668-76.
445. Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3065-71.
446. Amory JK, Watts NB, Easley KA, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:503-10.
447. Bashin S, Storer TW, Javanbakht M, et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA* 2000; 283:763-70.
448. Amory JK, Page ST, Bremner WJ. Drug insight: Recent advances in male hormonal contraception. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2 (1):32-4.
449. Trussell J, Vaughan B. Method-Related Discontinuation and Resumption of Use: Results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31 (2): 64-72,93.
450. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998; 30 (1):24–29,46.
451. Lubianca JN, Wannmacher L. Contraceptivos Oraís. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004: 855-66.
452. Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery systems. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (4 suppl 1): S39-S48.
453. Wannmacher L. Novas opções contraceptivas. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2006. [OPAS 2006. v. 3, n. 7]
454. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131-4.
455. Vliet HAAM, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
456. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
457. American Academy of Pediatrics. Committee on Adolescence. Emergency contraception (Policy Statement). *Pediatrics* 2005; 116(4):1026-35.
458. von Hertzen H et al; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803-10.
459. Cheng L, Gülmezoglu AM, Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Look PFA. Interventions for emergency contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

Referências

460. Wannmacher L. Contraceção de emergência: evidências versus preconceitos. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília; 2005. [OPAS, v. 2, n. 6].
461. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
462. Truitt ST, Fraser A, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
463. Loose DS, Stancel GM. Oestrogens and progestins. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 1541-71.
464. von Hertzen H, Piaffio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803-10.
465. Boletim médico de IPPF: recomendación del IMAP sobre la dosis única de levonorgestrel para la anticoncepción de emergencia, junho 2003; 37(30). In: Aldrighi JM, Petta CA, eds. *Anticonceção: aspectos contemporâneos*. São Paulo: Atheneu; 2005. 224 p.
466. Lubianca JN, Wannmacher L. Contraceptivos orais. In: Fuchs Fd, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
467. Draper BH, Morroni C, Hoffman M, Smit J, Beksinska M, Hapgood J, Merwe L. Depot medroxyprogesterone versus Norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
468. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J, Debanne SM. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (1): 42-7.
469. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, d'Arcangues C, Lopez LM. Combination injectable contraceptives for contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
470. Hall PE. New once-a-month injectable contraceptives, with particular reference to Cyclofem/Cyclo-Provera. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 62 (Suppl 1): S43-S56.
471. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
472. Aedo AR, Landgren BM, Johannisson E, Diczfalusy E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. *Contraception* 1985; 31:453-69.
473. Oriowo MA, Landgren B-M, Stenström B, Diczfalusy E. A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. *Contraception* 1980; 21:415-24.
474. Bassol S, Hernandez C, Nava MP, Trujillo AM, Luz de la Cruz D. A comparative study on the return to ovulation following chronic use of once-a-month injectable contraceptives. *Contraception* 1995; 51: 307-11.
475. Bassol S, Craviotto MC, Durand M, Bailon R, Carranza S, Fugarolas J et al. Mesigyna. Once-A-Month Combined Injectable Contraceptive: Experience in Latin America. *Contraception* 2000; 61:309-16.
476. Tiras MB, Noyan V, Fener N, Guner H, Yildirim M, Darney PD. Effects of a monthly injectable steroidal contraceptive, Mesigyna, on menstrual pattern, lipoproteins, and coagulation parameters. *Contraception* 2001; 63:151-3.
477. Guazzelli CAF, Jacobucci MSBM, Barbieri M, Araújo FF, Moron AF. Monthly injectable contraceptive use by adolescents in Brazil: evaluation of clinical aspects. *Contraception* 2007; 76:45-8.
478. United Nations Development Programme, United Nations Population Fund, World Health Organization and World Bank Special Programme of Research, Development

and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting

21	MÉTODOS DE BARREIRA	815
	diafragma	815
	preservativo masculino	817

Referências

- Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem® and Mesigyna®) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35®) on coagulation and fibrinolysis. *Contraception* 2003; 68:159-76.
479. Hughes E, Brown J, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
480. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
481. Al-Inany H. Female infertility. *BMJ clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Nov 2005 (based on April 2004 search)]
482. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
483. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
484. Liabsuetrakul T, Chooibun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
485. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
486. Obrien WF. Cervical ripening and labor induction: progress and changes. *Clin Obst Gynecol* 1995 38: 221-3.
487. Shyken JM, Petrie RH. Oxytocine to induce labor. *Clin Obst Gynecol* 1995; 38: 232-45.
488. Kelly AJ, Tan B. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
489. Cotter A, Ness A, Tolosa J. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
490. Lubianca, JN. Contratores e relaxantes uterinos. In: Fuchs Fd, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
491. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. *BMJ* 1991; 302:1367-71.
492. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antiretroviral em gestantes. Brasília, DF: Ministério da Saúde CN/DST AIDS; 2002-2003.
493. Vilar L, Czepielewsk MA, Naves LA, Rollin GA, Casulari LA, Coelho CE. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr Pract* 2007; 13(4):396-402.
494. Pollice R, Di Giovambattista E, Tomassini A, Di Pucchio A, Mazza M, Di Michele V, Roncone R, Casacchia M. Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinemia in youth with schizophrenia: efficacy and tolerability of cabergoline treatment. *Clin Ter* 2007; 158 (2):121-6.
495. Meechan JG. Effective topical anesthetic agents and techniques. *Dent Clin North Am* 2002; 46(4):759-66.
496. Nayak R, Sudha P. Evaluation of three topical anaesthetic agents against pain: a clinical study. *Indian J Dent Res* 2006; 17 (4):155-60.
497. McMillan AS, Walshaw D, Meechan JG. The efficacy of Emla and 5% lignocaine gel for anaesthesia of human gingival mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38 (1):58-61.

498. Rigopoulos D, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Ifantides A, Katsambas A. Flutrimazole shampoo 1% versus ketoconazole shampoo 2% in the treatment of pityriasis versicolor. A randomised double-blind comparative trial. *Mycoses* 2007; 50 (3):193-5.
499. Aggarwal K, Jain VK, Sangwan S. Comparative study of ketoconazole versus selenium sulphide shampoo in pityriasis versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69 (2):86-7.
500. Ratnavel RC, Squire RA, Boorman GC. Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2007; 18 (2):88-96.
501. Lange DS, Richards HM, Guarnieri J, Humeniuk JM, Savin RC, Reyes BA, et al. Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (6):944-50.
502. Kuchenbecker Rösing CK. Quimioterapia antimicrobiana em Periodontia. In: Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica para dentistas*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007: 360-7.
503. Nanda N, Michel RG, Kurdgelashvili G, Wendel KA. Trichomoniasis and its treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4 (1):125-35.
504. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (4): 857-68.
505. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? *J Drugs Dermatol* 2006; 5 (4):317-9.
506. Conde JF, Yelverton CB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Managing rosacea: a review of the use of metronidazole alone and in combination with oral antibiotics. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (5):495-8.
507. Joesoef MR, Schmid GP. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (suppl 1): S57-S65.
508. Schwebke JR, Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (6):517-26.
509. Riduan Joesoef MR, Schmid G. Bacterial vaginosis. In: BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Apr 2005 (based on March 2004 search)]
510. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. *Mycoses* 2006; 49 (6): 484-9.
511. Normand S, François B, Dardé ML, Bouteille B, Bonnivard M, Preux PM, Gastinne H, Vignon P. Oral nystatin prophylaxis of *Candida* spp. colonization in ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31 (11):1508-13.
512. Pankhurst CL. Candidiasis (oropharyngeal) . In: BMJ Clinical Evidence. [Web publication date: 01 Apr 2007 (based on June 2006 search)]
513. Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
514. Brown D Jr, Henzl MR, LePage ME, et al. Butoconazole vaginal cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis: comparison with miconazole nitrate and placebo. *J Reprod Med* 1986; 31:1045-8.
515. Eichenfield LF, Bogen ML. Absorption and efficacy of miconazole nitrate 0.25% ointment in infants with diaper dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (5):522-6.
516. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Feb 2007 (based on October 2006 search)]
517. Vermeulen H, Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
518. Charman C. Atopic eczema. *BMJ* 1999; 318: 1.600-4.
519. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7 (Suppl 1): S15-S22.

Referências

520. Bath-Hextall F, Williams H. Atopic eczema. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Jul 2006 (based on February 2005 search)]
521. Luigi Naldi L, Rzany B. Psoriasis (chronic plaque). In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Apr 2007 (based on July 2006 search)]
522. Goodfield M, Kownacki S, Berth-Jones J. Double-blind, randomised, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2004; 15 (1):14-22.
523. Sharma V, Kaur I, Kumar B. Calcipotriol versus coal tar: a prospective randomized study in stable plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 2003; 42 (10): 834-8.
524. Swinkels OQ, Kucharekova M, Prins M, Gerritsen MJ, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. The effects of topical corticosteroids and a coal tar preparation on dithranol-induced irritation in patients with psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16 (1):12-7.
525. Buck Jr HW. Genital warts. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Aug 2006 (based on February 2007 search)]
526. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira. Subcomissão do Formulário Nacional. Resolução RDC Nº. 222, de 29 de julho de 2005. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF.15 de agosto de 2005.
527. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename. 4ª. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006.
528. Usha V, Gopalakrishnan Nair TV. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 236-40.
529. Burgess I. Head lice. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Apr 2007 (based on October 2006 search)]
530. Johnstone P, Strong M. Scabies. [Web publication date: 01 Aug 2006 (based on March 2006 search)].
531. Mbah CJ. Studies on the lipophilicity of vehicles (or co-vehicles) and botanical oils used in cosmetic products. *Pharmazie* 2007; 62 (5):351-3.
532. Agero AL, Verallo-Rowell VM. A randomized double-blind controlled trial comparing extra virgin coconut oil with mineral oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis. *Dermatitis* 2004; 15 (3):109-16.
533. Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006:369-86.
534. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 2005-2006. 13rd. ed. Hudson, Cleveland: Lexi-Comp; 2005:1332.
535. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
536. Solomon AW, Mabey D, Mabey DCW. Trachoma. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date: 01 Sep 2006 (based on January 2006 search)]
537. Mabey D, Fraser-Hurt N, Powell C. Antibiotics for trachoma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
538. Solomon AW et al. Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1962-70.
539. Ejere H, Alhassan MB, Rabiou M. Face washing promotion for preventing active trachoma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
540. Bell TA, Grayston JT, Krohn MA, Kronmal RA. Randomized trial of silver nitrate, erythromycin, and no eye prophylaxis for the prevention of conjunctivitis among

- newborns not at risk for gonococcal ophthalmitis. Eye Prophylaxis Study Group. *Pediatrics* 1993; 92:755-60.
541. Napchan BM, Morales RP, Carvalho ML, Cunha KV, Figueras A. From suspicion to action: the chemical conjunctivitis and silver nitrate connexion example in Brazilian hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14 (8):555-9.
542. Henderer JD, Rapuano CJ. Ocular Pharmacology. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KLL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 1707-37.
543. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 10^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2003. Seção XV, Capítulo 66, Farmacologia ocular; p. 1369-86.
544. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1009-16.
545. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Tratamento do Glaucoma. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2002.
546. Beringer P et al., eds. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 21st. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2006:1074.

SEÇÃO C

22	AGENTES DIAGNÓSTICOS	821
22.1	Meios de contraste	821
	diatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina ..	821
	ioxitalamato de meglumina + ioxitalamato de sódio.	824
	sulfato de bário.	826
22.2	Diagnóstico imunológico	827
	prova tuberculínica (derivado protéico purificado – PPD RT 23)	827
22.3	Outros agentes diagnósticos	829
	solução de iodo composto para teste de Schiller. . .	830

20 DISPOSITIVO INTRA-UTERINO

Lenita Wannmacher

Dispositivo intra-uterino modelo T

Dispositivos intra-uterinos (DIU), nos modelos com cobre, constituem método contraceptivo reversível eficaz de longo prazo. Seu desenho e conteúdo de cobre podem afetar eficácia e perfil de efeitos adversos. Revisão sistemática Cochrane¹⁴ de 34 estudos comparou diferentes dispositivos. O modelo TCu380A mostrou-se mais eficaz do que os com menores conteúdos de cobre (MLCu375, MLCu250, TCu220 and TCu200). Nenhum deles mostrou diferença em termos de sangramento, dor ou abandono do método. Atualmente, após a inserção, DIU pode ser deixado *in situ* por dez anos. A maior indicação de DIU é para múltiparas com relação sexual monogâmica estável, genitalmente saudáveis e que não desejam engravidar a curto prazo. Também é alternativa eficaz nas mulheres que têm contra-indicações ao uso de anticoncepcionais orais. Respeitando-se indicações e cuidados pertinentes, DIU é método reversível, efetivo e seguro¹⁵. Há riscos relacionados ao procedimento de inserção como perfuração e salpingite, minorados por técnica e assepsia adequadas. Doença inflamatória pélvica que ocorre meses após a inserção não se correlaciona ao uso de DIU. Dispositivos intra-uterinos (DIU) impregnados com levonorgestrel ou progesterona foram aprovados em muitos países, não mostrando diferença significativa na eficácia contraceptiva comparativamente a DIU com mais de 250 mm². DIU-levonorgestrel causou mais amenorréia e expulsão do que DIU de cobre > 250 mm², sendo causa de frequência de suspensão do método¹⁶. DIUs são menos caros que os sucedâneos impregnados com hormônios e do que implantes.

DISPOSITIVO INTRA-UTERINO MODELO T

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 20

Apresentação

- Modelo T 380 mm² de cobre.

Indicações⁸

- O dispositivo intra-uterino (DIU) à base de cobre é indicado na prevenção da gravidez, sendo geralmente rápido o retorno à fertilidade após sua remoção.
- É preferível em mulheres múltiparas e monogâmicas, mas é considerado como alternativa em nulíparas.
- É método reversível de ação prolongada (dez anos), podendo permanecer no útero até a menopausa.
- Não protege contra doenças sexualmente transmissíveis e, portanto, recomenda-se uso conjunto de preservativo masculino.

Contra-indicações^{2, 8}

- Anemia grave.
- Infecção sexualmente transmissível recente, caso não tenha sido completamente investigada e tratada.
- Sangramento uterino de causa desconhecida.

- Cavidade uterina pequena e malformação uterina congênita.
- Cervicite aguda.
- Neoplasias malignas de colo ou corpo uterino.
- Doença trofoblástica ativa.
- Doença inflamatória pélvica e tuberculose pélvica.
- Imunossupressão definida ou marcada.
- Alergia a cobre, doença de Wilson e diatermia médica.
- Coagulopatias.
- 48 horas a quatro semanas do pós-parto.
- Infecção puerperal.
- Pós-aborto séptico.

Precauções ⁸

- Risco de infertilidade caso a usuária desenvolva doença inflamatória pélvica no uso do DIU.
- História de doença inflamatória pélvica, problemas de fertilidade, câncer ovariano, doença valvar cardíaca, endocardite bacteriana (profilaxia antimicrobiana deve ser feita no momento da inserção).
- Uso de terapia anticoagulante.
- Exame ginecológico entre quatro e seis semanas após a inserção.
- Antes da inserção do DIU verificar existência de gravidez. Remoção do DIU caso ocorra gravidez.

Esquemas de administração ⁸

- A inserção de DIU deve ser realizada apenas por médicos ou enfermeiros devidamente capacitados, e antecedida de anamnese, exame físico, assepsia e histerometria.
- O momento ideal de introdução é logo depois da menstruação, preferencialmente até o quinto dia do ciclo, porque o canal cervical mais dilatado torna a inserção mais fácil e menos dolorosa, além de evitar a possibilidade de inserção em mulher grávida. No entanto, o DIU pode ser inserido a qualquer momento, desde que se assegure a ausência de gravidez.
- No pós-parto, é recomendável a inserção a partir de seis semanas. O DIU pode também ser inserido logo após curetagem por abortamento não-infectado.
- A re-inserção pode ser realizada no mesmo ato da extração de um DIU vencido.
- Não há necessidade de anestesia para inserção do DIU, embora cause dor passageira.
- Recomenda-se observação rigorosa da paciente logo após a inserção. Repouso por curto espaço de tempo é medida eficaz nos casos de hipotensão.
- Indicações para retirada incluem: solicitação da usuária; gravidez, desde que os fios estejam disponíveis; doença inflamatória pélvica ativa; expulsão parcial; sangramento excessivo; vencimento do período de vida útil que é de 10 anos para os T cobre 380 mm².
- O DIU deve ser removido no início da menstruação.

Efeitos adversos ^{1, 2, 8}

- Perfuração, deslocamento e expulsão uterina ou cervical.
- Infecção pélvica pode ser exacerbada.
- Menorragia, dismenorréia e dor.
- Na inserção do DIU: dor e sangramento, podendo ocorrer ocasionalmente convulsão epilética e ataque vasovagal.
- Gravidez ectópica (em 0,2%).

Orientações às pacientes ⁸

- Orientar para a realização do auto-exame vaginal após a menstruação para constatar a presença do fio do DIU.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Houve importante evolução na tecnologia inicial dos dispositivos intra-uterinos, tornando-os mais seguros e eficazes que os desenhos antigos. O Tcu380A, produzido por diversos fabricantes, é um DIU em forma de T, com fios de cobre na haste e anéis de cobre nos braços, totalizando 380 mm quadrados de superfície ativa.
- Seu período de validade dentro da embalagem original geralmente é de sete anos. Quando vencido o prazo de esterilização, estando os envelopes íntegros, devem preferencialmente receber novo procedimento por óxido de etileno ou radiação. Não devem ser esterilizados por calor (estufa ou autoclave). Cada DIU deve vir acompanhado de instruções para o médico e a paciente, incluindo um cartão que especifica o modelo inserido e a data prevista para remoção com o vencimento da validade.

21 MÉTODOS DE BARREIRA

Lenita Wannmacher

Diafragma é método contraceptivo que impede a progressão dos espermatozóides, apresentando índices de falha maiores que os de contraceptivos orais e dispositivos intra-uterinos¹⁵. Isso se deve à falta de uso sistemático e à sua incorreta aplicação. Não se demonstrou que associação de diafragma a espermicidas tenha diminuído a falha atribuída ao uso exclusivo do primeiro. Métodos de barreira também protegem contra doenças sexualmente transmissíveis. Também se observou menor incidência de câncer cervical nas mulheres que os utilizavam, provavelmente devida à diminuição de transmissão de subtipos do papilomavírus humano, relacionados com desenvolvimento neoplásico. Como efeitos adversos, são citadas infecção urinária, cuja incidência é maior em mulheres usadoras de diafragma, e síndrome do choque tóxico que, embora rara, acontece quando espermicidas são usados durante a menstruação ou no puerpério ou deixados por mais de 24 horas na vagina¹⁵. Comparado à esponja, diafragma se mostrou mais eficaz e apresentou menor índice de suspensão do método em um ano¹⁷. Em relação a capuz cervical, diafragma mostrou igual eficácia contraceptiva e apresentou menor índice de efeitos adversos¹⁸.

Preservativo masculino é método anticoncepcional que protege contra o risco de doenças sexualmente transmissíveis, sobretudo aids¹⁹. Seu uso é recomendado em toda relação sexual. Revisão Cochrane²⁰ indica que uso consistente de condoms resulta em 80% de redução na incidência de infecção por HIV. Comparação entre condoms de látex e os que não o são mostrou que os segundos tiveram significativamente maiores taxas de insucesso clínico. A maior proporção de participantes preferiu condoms não-látex²¹.

DIAFRAGMA

Gabriela Costa Chaves

Na Renome 2006: item 21

Apresentações

- 60 mm de diâmetro.
- 65 mm de diâmetro.
- 70 mm de diâmetro.
- 75 mm de diâmetro.
- 80 mm de diâmetro.
- 85 mm de diâmetro.

Indicações ^{1, 8, 22}

- Prevenção de gravidez, mas apresenta índices de falhas (falha teórica de 2,0 e falha de uso de 14,4)* maiores que os de contraceptivos orais e dispositivos intra-uterinos. Isso se deve à falta de uso sistemático e à sua incorreta aplicação. Não se demonstrou que uso concomitante de espermicidas tenha diminuído a falha atribuída ao uso exclusivo do diafragma. Também diminuiu a incidência de câncer cervical nas mulheres que os utilizam, provavelmente devido à diminuição de transmissão de subtipos do papilomavírus humano, relacionados com desenvolvimento neoplásico.

* Índice de Pearlle (número de gestações / 100 mulheres / ano)

Contra-indicações ⁸

- Mulheres virgens.
- Configuração anormal da vagina.
- Cistocele ou rectocele acentuada.
- Anteversão ou retroversão uterina pronunciada.
- Prolapso uterino, fístulas vaginais.
- Tono muscular vaginal deficiente.
- Alterações psíquicas graves ou que impeçam o uso correto.
- Infecção urinária de repetição.
- Cervicocolpites agudas.
- Hipersensibilidade a látex (pode ser utilizado produto de silicone).

Precauções ¹

- Recomenda-se que indivíduos sob alto risco de contaminação ou já infectados pelo HIV não utilizem o diafragma como método de barreira.
- Produtos à base de óleos (óleo para uso infantil, óleo de massagem, óleo para bronzear, vaselina) são danosos para diafragmas de borracha, tornando-os menos eficazes como métodos de barreira para contraceção.

Orientações de uso ⁸

- O diafragma é um anel flexível, o qual sustenta delgada membrana de látex, em forma de cúpula, colocado na vagina de modo a cobrir completamente o colo do útero.
- Técnicas de medição do diafragma: o tamanho adequado do diafragma para cada mulher corresponde ao comprimento diagonal do canal vaginal, desde a face posterior da sínfise púbica até o fundo do saco vaginal posterior. A medição deve ser feita por profissional de saúde treinado, por meio da seguinte técnica: introduzir os dedos indicador e médio na vagina até atingir o fundo de saco vaginal posterior; com a ponta do polegar da mesma mão, marcar o local em que o dedo indicador toca a sínfise púbica; retirar os dedos da vagina e medir o diâmetro aproximado; partindo de um número inferior ao diâmetro aproximado, determinado pelo toque vaginal, experimentar as variações de 5 em 5 mm, por meio dos anéis de prova ou, na ausência destes, de um jogo de diafragmas de amostra.
- Os diafragmas devem ser experimentados um a um até se encontrar o que melhor se adapte à vagina. O anel deve tocar as paredes laterais e se assentar confortavelmente entre a sínfise púbica e o fundo de saco posterior.
- Antes da relação sexual, a usuária deve introduzi-lo no canal vaginal, com os bordos pressionados pelos dedos polegar e indicador e a parte côncava virada para cima, empurrando-o para baixo e para dentro do fundo posterior da vagina, até onde seja possível. Com o dedo indicador, empurrar a borda anterior do diafragma até que esta se apóie na face posterior do púbis. Bem colocado, ele não será sentido pela usuária. A colocação pode ser feita até 6 horas antes da relação sexual.
- O diafragma não deve ser removido antes de um período de 6-8 horas após a última relação sexual, e devem-se evitar duchas vaginais nesse período. A usuária deve remover o diafragma, colocando o dedo indicador por trás da sua borda anterior e puxando-o para baixo e para fora. Deve ser removido antes de um período máximo de 24 horas após a inserção.
- Deve ser utilizado em cada relação, independentemente da época do mês.

Efeitos adversos ^{1, 8, 22}

- Irritação de vagina ou pênis, geralmente devida à hipersensibilidade.
- Infecção urinária e síndrome do choque tóxico que, embora rara, acontece quando diafragma é usado concomitantemente com espermicida durante a menstruação ou no puerpério ou deixado por mais de 24 horas na vagina.

Orientações às pacientes⁸

- Ensinar a identificar o colo uterino por meio de auto-toque vaginal: urinar, lavar bem as mãos e, a seguir, introduzir o dedo na vagina, dirigindo-o para trás. Movendo suavemente o dedo, procurar o colo uterino, cuja forma e consistência se assemelham à ponta do nariz.
- Alertar para, antes do uso, examinar cuidadosamente o diafragma contra a luz para assegurar-se da inexistência de furos ou defeitos.
- Orientar para, após o uso, lavar o diafragma com água e sabonete neutro, enxaguar bem, secar e guardar no estojo próprio, salpicado com amido de milho (o uso de talcos perfumados pode danificar o diafragma e ser prejudicial ao colo uterino e à vagina, além de propiciar alergias).
- Avisar que a vida útil do diafragma é de aproximadamente dois anos.
- Marcar pelo menos mais uma visita após a sessão de orientação, a fim de que se verifique se o uso está correto.

Aspectos farmacêuticos⁸

- Tanto anéis de prova como diafragmas de amostra devem ser lavados com água e sabão e mergulhados em solução anti-séptica por, no mínimo, 30 minutos (por exemplo, glutaraldeído a 2%, hipoclorito de sódio a 1% ou álcool etílico a 70%). Enxaguar bem.

PRESERVATIVO MASCULINO

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 21**Apresentações**

- 170 mm x 49 mm.
- 180 mm X 52 mm.

Encontram-se disponíveis preservativos de látex e não-látex (poliuretano e estireno-etileno-butileno-estireno).

Indicações^{1,8}

- Contraceção, embora a falha teórica* (2,0) e a de uso* (9,6) sejam maiores do que as de contraceptivos hormonais e dispositivos intra-uterinos.
- Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e de infecção por HIV.

Contra-indicações^{1,8}

- Anomalias do pênis.
- Hipersensibilidade a látex.

Precauções^{1,8}

- Utilização concomitante com vaselina ou óleos (óleo para uso infantil, óleo de massagem, óleo de bronzamento) pode danificar preservativos de látex.
- Devem-se utilizar lubrificantes à base de água.
- Observar técnica de colocação.
- Espermicidas não devem ser usados concomitantemente.

Efeito adverso^{1,8}

- Irritação local.

Orientações aos pacientes^{1,8,23}

- Orientar para utilizar um preservativo novo a cada relação. E utilizar somente um preservativo por vez.
- Orientar para observar a data de validade.
- Recomendar para não utilizar preservativos há muito tempo guardados em locais abafados, como bolsos de calça, carteiras ou porta-luvas de carro.

* Índice de Pearlle (número de gestações / 100 mulheres / ano)

- Ensinar a técnica de colocação: o preservativo deve ser colocado antes de qualquer contato do pênis com a genitália da parceira. Abrir a embalagem primária com cuidado – nunca com os dentes ou outros objetos que possam danificá-la. Desenrolar o preservativo sobre o pênis ereto até a base, deixando um espaço da extremidade sem ar, para o sêmen; após a ejaculação, retirar o pênis, ainda ereto, da vagina, pressionando as bordas do preservativo com dois dedos durante a retirada para evitar que o sêmen extravase ou que o preservativo se desprenda e fique na vagina; o pênis não deve ter contato com a área vaginal depois que o preservativo for retirado.
- Orientar para jogar fora depois do uso.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 8, 23}

- O preservativo masculino é produto de certificação de qualidade obrigatória. No Brasil, todos os preservativos devem ter selo de aprovação do Inmetro. O látex é sensível a calor, umidade e luz. As embalagens do preservativo devem ser impermeáveis, opacas e protegidas por folha metálica no seu interior. Os preservativos devem ser guardados em locais frescos e secos, ao abrigo de luz direta.
- A frequência de ruptura ao ser usado depende da qualidade do preservativo e da técnica de colocação.

ATENÇÃO: a utilização regular de preservativo é recomendada a todas as pessoas sexualmente ativas. O preservativo pode ser utilizado isoladamente ou em conjunto com outros métodos (contraceptivo oral ou DIU) para proteger contra a infecção sexualmente transmissível.

22 AGENTES DIAGNÓSTICOS

Lenita Wannmacher

22.1 Meios de contraste

Diatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina são contrastes iodados, usados em investigação radiológica.²⁴ As misturas contendo diatrizoato de sódio a 10% (m/v) e diatrizoato de meglumina a 66% (m/v) são bastante utilizadas, pela baixa toxicidade e baixa viscosidade, além do elevado conteúdo de iodo do sal sódico.²⁵ São indicadas por vias oral ou retal em radiografia gastrointestinal, tomografia computadorizada, angiocardiografia, arteriografia, angiografia cerebral, venografia, colangiografia, mamografia de contraste e urografia de modo geral²⁶.

Ioxitalamato de meglumina + ioxitalamato de sódio é um agente com nível de especificidade um pouco maior do que o anterior, sendo uma opção mais cara. Usa-se em angiocardiografia, aortografia, urografia excretora, angiografia cerebral, arteriografia periférica, venografia, artrografia, coleangiografia direta, coleangiopancreatografia endoscópica, intensificação do contraste em imagens tomográficas do cérebro, tronco e membros, angiotomografia craniana, angiografia intravenosa e arterial.

Sulfato de bário é um agente de contraste utilizado para opacificação intracavitária, especificamente do trato gastrointestinal. É barato, de fácil administração e manuseio e bem tolerado pela maioria dos pacientes.

DIATRIZOATO DE SÓDIO + DIATRIZOATO DE MEGLUMINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 22.1

Apresentação

- Solução injetável (0,1 g + 0,66 g)/mL de dois compostos orgânicos monoméricos e iodados (equivalendo a 370 mg iodo/mL) em ampola 20 mL.

Indicações^{1, 8}

- Contraste radiopaco usado em diversos exames radiológicos, incluindo urografia excretora, nefrotomografia, angiografia cerebral e periférica, aortografia, discografia, angiocardiografia, arteriografia renal, visceral e coronariana combinada com ventriculografia esquerda, colangiografia intra-operatória, esplenoportografia, e venografia central e periférica.

Contra-indicações^{1, 8}

- Hipersensibilidade a compostos com iodo.
- Anúria.
- Tempo de protrombina menor que 50% e evidência de defeitos de coagulação.
- Infecção no local ou próximo à área de acesso para a realização do exame.
- A esplenoportografia não deve ser realizada nos pacientes em que a esplenectomia é contra-indicada.

Precauções^{1, 4, 6, 8}

- Em pacientes portadores de mieloma múltiplo, arteriosclerose avançada, hipertensão arterial grave, feocromocitoma, hipertireoidismo, desidratação (repor líquidos previamente ao procedimento), descompensação cardíaca, embolismo cerebral recente, trombose, insuficiências renal (ver apêndice D) e hepática, insuficiência cardíaca congestiva, hemorragia subaracnóide, diabetes, feocromocitoma.

- História de alergia, atopia, asma e anafilaxia. Medidas de ressuscitação devem estar disponíveis.
- Idosos, pacientes debilitados e crianças.
- Pode interferir com testes de função tireoideana.
- Em colangiografia trans-hepática ou percutânea deve-se aspirar o máximo de contraste possível ducto biliar, ao final do procedimento.
- Gravidez e lactação.

Esquemas de administração ^{4, 8}

Adultos (> 16 anos)

Aortografia.

- Administrar 15 a 40 mL, como injeção única, repetida se necessário. Doses de até 160 mL têm sido administradas com segurança. O fármaco deve ser injetado na aorta por método retrógrado.

Coronarioarteriografia

- Injetar 4 a 10 mL, nas artérias coronárias. Essa dose pode ser repetida quando necessário, até um máximo de 150 mL.

Coronarioarteriografia com ventriculografia esquerda

- Simultaneamente à coronarioarteriografia, faz-se a ventriculografia esquerda, injetando no ventrículo esquerdo 35 a 50 mL de contraste. A injeção pode ser repetida quando necessário, não excedendo a 200 mL.

Arteriografia renal

- Injetar 5 a 8 mL de contraste, em uma ou em ambas artérias renais, via cateterização de artéria femoral. A dose pode ser repetida quando necessário, não excedendo 60 mL.

Arteriografia periférica

- Injetar dose única de 20 a 40 mL, na artéria femoral ou subclávia, por método cirúrgico ou percutâneo. Para as extremidades superiores, as imagens devem ser iniciadas antes do fim da administração do contraste. Para as extremidades inferiores, as imagens devem ser feitas segundos após a administração.

Arteriografia visceral

- Injetar 30 a 50 mL na artéria apropriada da víscera a ser estudada (tronco celíaco, artéria mesentérica superior ou inferior etc.), via cateterização femoral. A dose pode ser repetida quando necessário, mas não deve ultrapassar 250 mL.

Artrografia

- Para joelho: 5 a 15 mL.
- Para ombro: 5 a 10 mL.
- Para outras articulações: 1 a 4 mL.
- O líquido sinovial excessivo deve ser aspirado para diminuir a dor e a diluição intra-articular do contraste. Pode-se usar anestesia local. O contraste deve ser aspirado ao final do procedimento.

Tomografia computadorizada de crânio

- Administrar 50 a 125 mL, por via intravenosa. As imagens deverão ser feitas imediatamente após a administração completa do contraste. Os pacientes devem estar bem hidratados antes do exame.

Tomografia computadorizada de tórax e abdômen

- Para opacificação vascular (fase arterial) administrar 25 a 50 mL em *bolus*. Para visualização da fase venosa, administrar 100 mL por via intravenosa ou infusão rápida. Os pacientes devem estar bem hidratados antes do exame.

Angiografia digital por subtração

- Administrar 30 a 60 mL (cerca de 0,5-1 mL/kg), por via intravenosa, numa velocidade de 7,5 a 30 mL/segundo. Se necessário, múltiplos *bolus*

do fármaco podem ser usados, considerando idade, peso, função renal e local a ser estudado, até um máximo de 200 mL.

Urografia excretora

- Administrar 20 a 40 mL por via intravenosa ou intramuscular (mesma dose, dividida e administrada em ambos os glúteos).

Nefrotomografia

- Administrar 100 mL, em injeção intravenosa, em *bolus* ou em infusão intravenosa.

Crianças (< 16 anos)

Aortografia.

- Administrar 1 mL/kg de peso, até no máximo 40 mL. A primeira imagem deve ser feita antes do término da injeção do contraste.

Tomografia computadorizada de crânio

- A dose pediátrica do contraste deve ser proporcional à dose de adulto, dependendo de peso e idade. A administração é intravenosa. As imagens devem ser feitas imediatamente após a administração. Os pacientes deverão estar bem hidratados antes do procedimento.

Angiocardiografia

- Menores de cinco anos: 10 a 20 mL, dependendo do tamanho da criança.
- Crianças de cinco a 10 anos de idade: doses únicas de 20 a 30 mL. A dose máxima não deve exceder a 100 mL.

Urografia excretora

- Administrar, intravenosamente, 4 mL para lactentes menores de seis meses; 6 mL para lactentes entre seis a 12 meses, 8 mL para crianças entre um e dois anos de idade; 10 mL para aquelas entre dois e cinco anos; 12 mL para aquelas entre cinco e sete anos; 14 mL para aquelas entre oito e dez anos; 16 mL para aquelas entre 11 e 15 anos de idade. A administração pode ser por via intramuscular, na mesma dose, dividida e administrada bilateralmente nos glúteos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 6}

- Pouca absorção pelo trato gastrointestinal.
- Baixa ligação a proteínas plasmáticas.
- Meia-vida: 30 a 60 minutos. Em paciente com insuficiência renal pode variar de 20 a 140 horas.
- Eliminação renal.

Efeitos adversos ^{1, 4, 6, 8}

- Extravasamento no local da injeção pode causar dor, tromboflebite, trombose, espasmo venoso e embolismo.
- Reações alérgicas; ocasionalmente choque anafilático e outras reações de hipersensibilidade.
- Náuseas, vômitos, diarreia e gosto metálico.
- Ruborização, sensação de calor, prurido e sudorese.
- Fraqueza.
- Cefaléia, tontura, convulsões (raro).
- Tosse, rinite e espirros.
- Risco de nefrotoxicidade na existência de: doença renal pré-existente, principalmente em diabéticos, insuficiência renal e desidratação (pela diminuição do fluxo renal), em idosos, exposições repetidas, mieloma múltiplo.
- Lacrimejamento, distúrbios visuais, prurido, distúrbios hemodinâmicos, hipotensão, diminuição de fatores de coagulação e fibrinólise.
- Aumento de glândulas salivares e hipertireoidismo.
- Raramente arritmias, edema pulmonar, coma, insuficiência circulatória e parada cardíaca.
- Paralisia (raro).

23	PRODUTOS PARA O TRATAMENTO DO TABAGISMO	833
	cloridrato de bupropiona	834
	nicotina	835

Agentes Diagnósticos

- Associação com metformina pode ocasionar acidose láctica e insuficiência renal aguda.
- Risco aumentado de nefrotoxicidade com uso concomitante com outros fármacos nefrotóxicos.
- Risco de anafilaxia com propranolol.

Orientações aos pacientes ⁸

- Recomendar jejum por várias horas antes do exame para reduzir risco de aspiração do conteúdo gástrico.
- Orientar para a possibilidade de ingestão de quantidades moderadas de líquidos, livres de resíduos sólidos.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Conservar a 15 e 30 °C, ao abrigo da luz.
- Evitar o congelamento.
- Desprezar as porções não utilizadas.
- Podem-se formar cristais na solução; neste caso, re-solubilizar por submersão do frasco em água morna, com agitação suave.
- A solução injetável é fisicamente incompatível com soluções de sulfato de protamina, cloridrato de prometazina, diazepam e petidina, ocasionando precipitação.

IOXITALAMATO DE MEGLUMINA + IOXITALAMATO DE SÓDIO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 22.1

Apresentação

- Solução injetável de 0,59 g ácido ioxitalâmico + 0,15 g meglumina + 0,58 g hidróxido de sódio/mL (equivalente a 350 mg iodo/mL).

Indicação

- Contraste radiológico usado em coronarioarteriografia, angiocardiopneumografia, aortografia, urografia excretora, angiografia, esplenoportografia, tomografia computadorizada e angiografia digital por subtração.

Contra-indicações ⁸

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Mielografia.
- Colangiografia trans-hepática percutânea.
- Distúrbios de coagulação.
- Colangiopancreatografia endoscópica percutânea em pacientes com pancreatite aguda ou evidência clínica de colangite.

Precauções ⁸

- Deve ser usado com cautela em pacientes com hemorragia subaracnóidea, feocromocitoma, mieloma múltiplo, lesão metastática cerebral, doença renal grave, febre, asma.
- Em casos de hipersensibilidade a iodo, corticosteróides e anti-histamínicos devem ser administrados antes do exame e mantidos 24 horas após o procedimento.
- Testes de função tireoidiana são alterados logo após a administração do contraste.
- Durante o procedimento, os pacientes devem ser monitorizados continuamente com verificação de sinais vitais e eletrocardiogramas.

Esquemas de administração ⁸**Adultos***Aortografia*

- 2 a 3 mL/kg, como injeção única, que pode ser dividida igualmente para injeção bilateral. A dose máxima não deve ultrapassar 80 a 100mL. O fármaco deve ser injetado por via venosa ou arterial, por cateter. A primeira imagem deve ser obtida durante a administração do contraste.

Angiocardiografia

- 0,5 a 1,5 mL/kg. O fármaco deve ser injetado por via venosa ou arterial, por cateter.

Angiografia cerebral

- 2 a 3 mL/kg;

Angiografia de tronco celíaco e mesentérico

- 20 a 30 mL, administrados por vias arterial ou venosa.

Coronarioarteriografia

- 40 a 50 mL, administrados em veia ou artéria sob cateter, rapidamente (1 a 2 segundos) para visualização das artérias coronárias.

Coronarioarteriografia seletiva

- A dose recomendada é de 5 a 8 mL.

Angiografia digital por subtração

- 3 a 8 mL para artéria carótida ou vertebral, de 15 a 25 mL para a crossa da aorta, de 5 a 15 mL para artéria subclávia ou braquial e de 10 a 25 mL para a aorta abdominal.

Esplenoportografia

- 30 a 50 mL, administrados por via arterial.

Tomografia computadorizada

- 80 a 120 mL, por via intravenosa, sem exceder 150 mL. As imagens deverão ser feitas imediatamente após a administração completa do contraste. Os pacientes devem estar bem hidratados antes do exame.

Urografia excretora

- A dose recomendada do contraste para adultos e crianças maiores de 14 anos de idade é de 20 a 60 mL, administrados por via intravenosa. As radiografias devem ser feitas antes da administração do contraste e 5 a 60 minutos após sua injeção intravenosa.

Crianças*Urografia excretora*

- 1 a 2 mL/kg. As imagens devem ser obtidas antes da administração do contraste e após 5 a 30 minutos à administração.

Para os demais procedimentos radiológicos

- Não existem doses preestabelecidas do contraste, devendo as mesmas ser adaptadas de acordo com o peso e a idade da criança.

Efeitos adversos ⁸

- Náuseas, vômitos, rubor facial e sensação de calor no corpo.
- Convulsões.
- Dificuldades respiratórias.
- Arritmias cardíacas em lactentes.
- Hipotensão e choque cardiogênico.
- Reação anafilática fatal (rara).
- Crianças e idosos são mais propensos a sofrer efeitos adversos.
- A incidência de efeitos adversos é maior em colangiografia intravenosa.

Interações medicamentosas ⁸

- O uso concomitante com metformina pode ocasionar falência renal e acido-se láctica.

Orientações aos pacientes ⁸

- Orientar para evitar ingestão de alimentos nas horas anteriores ao exame pelo risco de aspiração gástrica. É permitida ingestão de líquidos.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Conservar até 30 °C, ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.
- Desprezar as porções não utilizadas.
- Podem-se formar cristais na solução a temperaturas muito baixas, devendo ser ressolubilizados à temperatura ambiente ou pelo leve aquecimento e agitação suave do frasco.
- Não pode ser misturado na mesma seringa com fentolamina e prometazina pelo risco de precipitação.

SULFATO DE BÁRIO

Isabella Campagnuci Knust

Na Renome 2006: item 22.1

Apresentação

- Suspensão oral 1 g/mL.

Indicação

- Diagnóstico radiológico de anormalidades e defeitos no trato gastrintestinal.

Contra-indicações ^{1, 4, 5, 6, 8}

- Obstrução intestinal.
- Estenose pilórica ou lesões que predisõem à obstrução.
- Perfuração intestinal ou condições predisponentes (retocolite ulcerativa, diverticulite, após biópsia colo-retal, retossigmoidoscopia ou radioterapia).
- Hipersensibilidade aos componentes da suspensão.
- Gravidez.

Precaução ^{4, 5, 8}

- Hidratação adequada antes do procedimento para evitar constipação.

Esquemas de administração ^{4, 5, 8}

Adultos

- Oral: 40 a 450 g. Doses maiores podem ser usadas, caso necessário.
- Retal: 150 a 750 g. Doses maiores podem ser utilizadas.

Crianças

- A via e a dose são dependentes do procedimento realizado e da formulação do fabricante.
- Oral: a dose deve ser ajustada de acordo com a quantidade que a criança consegue ingerir do contraste.
- Retal: recomenda-se dose proporcional ao tamanho da criança, devendo ser administrada uma quantidade mínima inicialmente, podendo essa dose ser aumentada, caso necessário, até que se possam visualizar bem as estruturas a serem estudadas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6, 8}

- Não é absorvido, portanto não sofre metabolização.
- É totalmente eliminado pelo trato gastrintestinal (100% de eliminação fecal).

Efeitos adversos ^{1, 4, 5, 6, 8}

- Constipação, diarreia, cólica abdominal, flatulência, obstrução e sangramento gastrintestinais, apendicite.
- Os insumos empregados nas formulações do sulfato de bário podem, entretanto, causar reações de hipersensibilidade.
- Perfuração intestinal e peritonite, aderências e granulomas.
- Alterações eletrocardiográficas.

- Fibrilação ventricular, bradicardia e assistolia.
- Pneumonite química ou formação de granuloma pulmonar, quando há broncoaspiração acidental.

Orientações aos pacientes ^{1, 4, 6}

- Orientar para aumentar a ingestão hídrica após o procedimento para prevenir constipação.
- Orientar que, para administração do contraste por via retal, deve ser adotada, no dia que precede o exame, dieta pobre em resíduos, uso de laxantes e jejum de 8 horas.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Pó branco, fino, denso e suave. Praticamente insolúvel em água, solventes orgânicos e hidróxidos ácidos e básicos.
- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados, ao abrigo de luz e umidade.
- Para exames do intestino grosso, o sulfato de bário em suspensão para uso oral pode ser preparado para ser utilizado como enema ou clister (para administração retal).

22.2 Diagnóstico imunológico

Prova tuberculínica (derivado protéico purificado) é considerada como o teste de Mantoux padrão. É empregada na varredura epidemiológica de indivíduos aparentemente saudáveis em situações de exposição aos agentes infecciosos (por exemplo, profissionais de saúde) e como auxílio no diagnóstico na tuberculose por *Mycobacterium*, em crianças e em adultos.

PROVA TUBERCULÍNICA (DERIVADO PROTÉICO PURIFICADO – PPD RT 23)

Leticia Figueira Freitas e Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2006: item 22.2

Apresentação

- Solução injetável 0,1 mL (2 UT – unidades de tuberculina).

Indicação ^{4, 5, 8}

- Auxiliar no diagnóstico da tuberculose.

Contra-indicações ^{1, 4, 5, 8}

- Não utilizar até 4 semanas após administração de vacinas de vírus vivos.
- Hipersensibilidade ao PPD.

Precauções ^{1, 4, 5, 6, 8}

- Resultado falso-negativo em indivíduos idosos, desidratados ou mal-nutridos, infecções por vírus ou bactérias (incluindo pacientes soropositivos para HIV e tuberculose grave), neoplasias, sarcoidose, pacientes em terapia com corticosteróides e outros imunossupressores.
- Usar com cautela em indivíduos com suspeita ou comprovação de tuberculose ativa, pelo risco de reações locais graves.
- Pacientes com tuberculose grave, sob tratamento com luz ultravioleta, e insuficiência renal crônica podem apresentar sensibilidade diminuída ao teste.
- Dermatite atópica, danos na pele causados pelo sol, gravidez ou estresse intenso podem interferir no diagnóstico.
- Evitar contato com ferimentos, irritação ou doenças na pele e mucosas.
- Evitar aplicação subcutânea ou intravascular.
- Não há evidências de risco durante a amamentação.
- Categoria de risco na gravidez: C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 4, 5, 6, 8}

- Aplica-se 0,1 mL (2 UT) da solução por via intradérmica na face flexora do antebraço, cerca de 10 cm abaixo da curvatura do cotovelo.
- 1 UT pode ser usada para pacientes com suspeita de tuberculose.
- A injeção do líquido faz aparecer uma pequena área de limites precisos, páli-da e de aspecto pontilhado como casca de laranja.
- A leitura do teste deve ser feita em 48 a 72 horas após aplicação do antígeno.
- O teste positivo corresponde ao diâmetro da endureção (área dura, elevada, com margens bem definidas, no local da injeção).
- O resultado deve ser interpretado como segue abaixo.
- Maior ou igual a 5 mm: indica reação positiva para indivíduos com alto risco, como pessoas com sorologia positiva para HIV ou com suspeita de tuberculose ou que tiveram contato com outras pessoas com tuberculose.
- Maior ou igual a 10 mm: indica reação positiva para usuários de drogas in-jetáveis, mas que são soronegativas para HIV, pacientes que tenham outros problemas de saúde que aumentam o risco como: silicose, gastrectomia, 10% abaixo do peso corporal ideal, falência renal crônica com diálise renal, diabetes melito, uso de corticosteróides de alta-dose ou outra terapia imunossupressora, disfunções hematológicas, incluindo doenças malignas como leu-cemias e linfomas. Pode ocorrer o mesmo para crianças menores de quatro anos. Também podem estar neste critério os profissionais da saúde e pessoas nascidas em países da Ásia, África, América Latina e Caribe que têm alta prevalência de tuberculose e baixa renda, além de indivíduos oriundos de outras comunidades que apresentem risco.
- Maior ou igual a 15 mm: indica reação positiva para todas as pessoas que não apresentam fatores de risco conhecidos.
- 5 a 9 mm: indica resultado inconcluso para as pessoas que não apresentam fatores de risco conhecidos.
- Menor que 5 mm: indica resultado negativo.
- Após a aplicação, pode surgir uma bolha branca no local que, normalmente, desaparece em poucos minutos. Se a bolha não desaparecer, deve-se repetir o teste em outro local.
- Se a aplicação for realizada, acidentalmente, por via subcutânea, ou se parte da dose escoar, deve-se aplicar imediatamente nova dose em outro local, com distância mínima de 5 cm do local da primeira aplicação.
- O teste pode ser repetido após 1 semana com uma solução mais forte de PPD caso os resultados do teste inicial estejam inconclusos.
- Um segundo teste é indicado 1 a 3 semanas após a realização de primeiro, com objetivo de reduzir a probabilidade de que a ocorrência de uma rea-ção seja interpretada como nova infecção. Se o segundo teste for negativo, significa que o paciente não está infectado, mas, se o resultado for positivo, significa nova infecção com *Mycobacterium tuberculosis*.
- Indivíduos com alto risco de se infectarem pela tuberculose devem fazer o teste PPD anualmente.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5}

- As reações de hipersensibilidade à tuberculina geralmente começam em cin-co a 6 horas após a injeção e atingem o máximo em 48 a 72 horas.
- Alguns indivíduos, como idosos e pessoas que são testadas pela primeira vez, podem apresentar reação lentamente, com o pico da reação aparecendo so-mente após 72 horas da injeção do PPD.

Efeitos adversos ^{1, 4, 5, 6, 8}

- Efeito freqüente: eritema no local da injeção.
- Forte reação positiva com formação de vesículas, ulceração ou necrose na pele.

24	SOLUÇÕES PARA DIÁLISE	841
	soluções ácida e alcalina para hemodiálise	841
	soluções para diálise peritoneal.....	842

- *Rash* cutâneo, reações locais imediatas (mais comum em pacientes atópicos).
- Adenopatia regional e febre (raramente).

Interações medicamentosas ^{1, 4, 5, 6, 8}

- A interação com vacinas de vírus vivos e corticosteróides diminui a reatividade à tuberculina, podendo levar a resultados falso-negativos.

Orientações aos pacientes ^{5, 8}

- Alertar que a endureção local pode durar alguns dias.
- Alertar para a possibilidade de surgir eritema ou pequeno edema no local de aplicação.
- Orientar o retorno em dois ou três dias para observação da reação cutânea ao teste.
- Alertar para notificar se aparecerem os seguintes efeitos: erupção cutânea ou urticária; edema facial, laríngeo ou labial; dispnéia; escurecimento da pele na área do teste ficar escura ou presença de ferida aberta.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5, 6, 8}

- A tuberculina PPD é uma solução isotônica estéril obtida de uma cepa humana de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Na forma concentrada é um líquido transparente, viscoso, amarelo ou marrom.
- Armazenar na geladeira, entre 2 e 8 °C, ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.
- Sendo mantido sob refrigeração, o frasco-ampola pode ser utilizado por até um mês após a primeira punção.
- Em caso de falta de refrigeração adequada, a solução permanece estável por até quatro dias fora da geladeira, desde que não ultrapasse a temperatura de 37 °C.

ATENÇÃO: é necessário que se tenha disponibilidade de epinefrina injetável para tratamento de possível anafilaxia. Caso ocorram reações fortemente positivas, podem ser usadas preparações tópicas de corticosteroide para alívio sintomático da dor associada, prurido e desconforto. Pacientes que apresentam reação positiva devem ser avaliados por outro diagnóstico complementar como RX do tórax e o teste microbiológico do escarro. A reação positiva pode não aparecer no período de duas a dez semanas depois da infecção (falso negativo). Pacientes que apresentam reação positiva não devem ser vacinados com BCG.

22.3 Outros agentes diagnósticos

Solução de iodo composto (iodo 2% / iodeto de potássio 4%) ou solução de Schiller é utilizada no diagnóstico das neoplasias uterinas. Constitui um método barato, rápido, de fácil utilização no cenário ambulatorial. Fundamenta-se na fixação do iodo pelo glicogênio existente no epitélio pavimentoso estratificado do colo, determinando coloração marrom-escura (a coloração é de grau variável de acordo com o teor de glicogênio contido nas células). Nas áreas desprovidas de glicogênio, o iodo não será fixado, obtendo-se com o teste uma coloração esbranquiçada. Em geral, esse resultado está relacionado à presença de tecido formado por células displásicas ou carcinomatosas. Esse teste não deve ser utilizado isoladamente como método de detecção de processo neoplásico, devendo ser realizado na fase final da colposcopia.

SOLUÇÃO DE IODO COMPOSTO PARA TESTE DE SCHILLER

Elaine Silva Miranda

Na Renome 2006: item 22.3

Apresentação

- Solução contendo 20 mg iodo + 40 mg iodeto de potássio/mL.

Indicação⁸

- Teste colposcópico para pesquisa de células displásicas ou carcinomatosas de colo uterino, servindo como diagnóstico de neoplasias uterinas.

Contra-indicações^{1, 8}

- Hipersensibilidade a compostos contendo iodo.
- Gravidez.

Precauções^{1, 8}

- Histórico de alergia.
- Pode interferir nos testes de função da tireóide.

Esquema de uso^{1, 8}

- Após banhar o colo uterino com a solução de Schiller, deve-se observar o resultado: o surgimento de coloração marrom (escura ou clara) significa teste de Schiller negativo; a ausência de coloração indica teste positivo. Nos casos de condiloma, o teste de Schiller é sempre negativo.

Efeitos adversos^{1, 8}

- Pode causar queimaduras ou irritação de mucosa.

Aspectos farmacêuticos⁸

- As soluções a 2% de iodo são razoavelmente estáveis. Como o iodo é sublimável, *in natura*, em solução ele pode ser estabilizado pela adição de iodeto de potássio.
- A formulação com 2% iodo e 4% iodeto torna essa solução particularmente resistente à degradação, mas ela pode ocorrer com exposição continuada a luz, ar e calor. Deve ser mantida ao abrigo da luz direta, em lugar fresco (até 25 °C) e seco, em frasco de cor âmbar bem tampado.

23 PRODUTOS PARA O TRATAMENTO DO TABAGISMO

Lenita Wannmacher

As terapias medicamentosas de combate ao tabagismo abrangem nicotina para reposição, bupropiona (antidepressivo) e vareniclina (agonista parcial de receptor nicotínico). Clonidina (bloqueador adrenérgico central) e nortriptilina (antidepressivo) constituem medicamentos de segunda linha, em função de seus efeitos adversos. Vacinas nicotínicas estão em desenvolvimento e aguardam aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para liberação. Outros fármacos cogitados para redução e cessação do ato de fumar incluem rimonabanto (antagonista de receptor canabinoide CB1), mecamilamina (bloqueador competitivo de receptor nicotínico ganglionar), inibidores da monoamino oxidase (antidepressivos), antagonistas de receptor D3 dopaminérgico e inibidores do metabolismo de nicotina²⁷. Em revisão Cochrane²⁸ de 15 estudos (3.605 adolescentes), nicotina e bupropiona (utilizadas em 2 estudos) não demonstraram eficácia, talvez por se tratar apenas de dois estudos. Revisão sistemática²⁹ avaliou a eficácia de terapia substitutiva com nicotina (TSN), bupropiona e vareniclina sobre a cessação do tabagismo em um ano, demonstrando seu benefício terapêutico. O mesmo foi confirmado em outra revisão³⁰. Esses tratamentos, com alguma modificação, são apropriados para fumantes com doença cardíaca coronariana. Para os pacientes cardíacos, o melhor momento para a intervenção é durante a hospitalização.

Bupropiona é antidepressivo considerado tratamento de primeira escolha para tratamento da dependência à nicotina em tabagistas³¹. É seguro e eficaz. Quando associado com adesivo transdérmico de nicotina, parece ser mais eficaz que este sozinho³², possivelmente pela ação sinérgica das duas substâncias, por diferentes mecanismos. Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo³³ avaliou o efeito de bupropiona em combinação com aconselhamento por sete semanas. Bupropiona superou o placebo quanto à cessação do fumo ($P < 0,001$ em sete semanas e $P = 0,002$ em um ano). Houve poucas alterações relativamente aos sintomas de abstinência. Os efeitos adversos preponderaram em bupropiona em comparação a placebo (insônia 24% vs. 15%; xerostomia 13% vs. 5%). Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo³⁴ mostrou que a prevalência de abstenção não diferiu entre bupropiona e placebo ao término do tratamento, bem como em semanas 24 e 52. No entanto, o medicamento diminuiu significativamente a necessidade urgente de fumar e o ganho de peso no período de tratamento. Em revisão Cochrane³⁵ sobre antidepressivos como medicamentos antitabagismo, os resultados conjuntos de três estudos que comparam bupropiona a vareniclina mostraram menores razões de chance para cessar o fumo com bupropiona. Essa se associou a risco de convulsões (1 em 2.000), mas não a aumento de risco de suicídio.

Nicotina é utilizada como terapia de reposição em tabagistas que decidem pela suspensão do fumo. Analisando os benefícios de terapias nicotínicas e não-nicotínicas sobre a cessação do hábito de fumar, verifica-se a eficácia das primeiras, apesar de haver insuficiente adesão. A suplementação com nicotina, quer por vias respiratória, bucal ou transdérmica, objetiva eliminar os sintomas de abstinência da nicotina do tabaco em pacientes que tentam deixar o fumo. A administração oral de vareniclina e bupropiona pode coadjuvar a terapia de substituição com nicotina (TSN)³⁶.

Em revisão sistemática²⁹ de 70 estudos de TSN *versus* controles durante um ano, verificou-se benefício na cessação do fumo, tanto com goma de mascar quanto com adesivo cutâneo. Revisão sistemática Cochrane³⁷ de 103 estudos observou ordem decrescente de eficácia com as seguintes formas farmacêuticas: aerosol nasal, nicotina inalada, comprimido ou pastilha sublingual, adesivos cutâneos e goma de mascar. Um daqueles estudos comparou nicotina com bupropiona, mostrando resultados mais rápidos com essa em comparação a adesivo de nicotina e placebo. Fumantes pesados, sem intenção de parar de fumar, foram randomizados para receber por seis meses tratamento substitutivo com nicotina (adesivo, goma de mascar ou inalador), placebo ou nenhuma intervenção. Após seis meses, a redução do fumo foi significativamente maior com nicotina do que com placebo ou não-tratamento ($P \leq 0,022$). Depois de cinco anos, o consumo de cigarros (20 cigarros/dia) e a cessação de fumar foram similares em todos os grupos. Portanto, o efeito inicial do tratamento não foi mantido após cinco anos. Porém, os que reduziram o número de cigarros tiveram mais chance de cessar de fumar subsequentemente³⁸.

CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 23

Apresentação

- Comprimido de 150 mg.

Indicações^{2, 4, 5, 6}

- Tratamento adjuvante do tabagismo.
- Antidepressivo.

Contra-indicações^{2, 4, 5, 6}

- Crises convulsivas.
- Pacientes com história de suspensão abrupta de álcool ou sedativos, incluindo benzodiazepínicos.
- Bulimia ou anorexia.
- Transtorno bipolar.
- Hipersensibilidade a compostos com bupropiona.
- Uso de IMAO nos últimos 14 dias.
- Pacientes em uso de outras formas de bupropiona.

Precauções^{2, 4, 5}

- Em pacientes com distúrbios mentais e em uso de medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central.
- Pacientes idosos e crianças e adolescentes, nos quais o risco não está bem definido.
- Insônia.
- Pacientes com hipertensão, infarto do miocárdio, angina instável, nefropatia, insuficiência hepática (ver apêndice C) e diabetes tratada com hipoglicemiantes orais ou insulina.
- Descontinuar o uso se a abstinência não for alcançada em sete semanas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Lactação.

Esquemas de administração^{2, 4, 5}

Adolescentes

- 1,4 a 6 mg/kg/dia.

Adultos

- 150 mg por dia, por via oral, nos primeiros 3 dias; aumentar para 300 mg por dia, em duas tomadas. Continuar o tratamento por 7 a 12 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 5, 6}

- Absorção é feita em 80% pelo trato gastrointestinal, atingindo pico sérico em 3 horas. A meia-vida de eliminação é de 21 horas, o que propicia intervalos entre doses de 24 horas. A dose deve ser ajustada em caso de insuficiência renal ou hepática.

Efeitos adversos ^{2, 5, 6}

- Tontura, cefaléia, insônia, agitação, ansiedade, confusão, tremores, exacerbação de depressão, mania, sonolência, visão borrada, zumbidos.
- Dor abdominal, constipação, náuseas, faringite, xerostomia.
- Alterações de condução cardíaca, infarto do miocárdio, taquiarritmia, hipertensão ou hipotensão.
- Prurido, *rash* cutâneo, urticária, sudorese, síndrome de Stevens-Johnson.
- Fogachos, disfunção sexual, alteração menstrual.
- Artralgias, mialgias, parestesias.
- Tosse.

Interações medicamentosas ^{4, 5, 6}

- A bupropiona tem sua eficácia diminuída com carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina, lopinavir e rifampicina.
- A bupropiona tem seus níveis séricos aumentados com ritonavir, levodopa, inibidores da MAO e cimetidina.
- Há diminuição do limiar para desencadeamento de crise convulsiva por corticosteróides, antipsicóticos, teofilina, testosterona e álcool.
- Há aumento da cardiotoxicidade com droperidol.
- Há alteração de efeito de varfarina.
- Há aumento da hepatotoxicidade se associada com carbimazol.
- Potencializa o efeito da desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, metoprolol, nortriptilina, paroxetina, propafenona, risperidona, sertralina, teofilina.
- Há aumento do risco da síndrome serotoninérgica (hipertermia, hiperreflexia, mioclonia, alteração do estado mental) em associação com linezolida.
- Aumenta o risco de alucinações quando associada a zolpidem.
- Há risco de urgência hipertensiva quando associada a adesivo de nicotina.

Orientações aos pacientes ^{4, 5, 6}

- Recomendar para não associar com bebida alcoólica.
- Orientar para ingerir com alimentos para diminuir a possibilidade de irritação gástrica.
- Orientar para engolir o comprimido inteiro, não devendo ser dividido ou triturado.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 5}

- Deve-se manter ao abrigo de luz e à temperatura ambiente, de 20 a 25 °C.

NICOTINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 23

Apresentações

- Adesivo transdérmico 7 mg, 14 mg e 21 mg.
- Goma de mascar 2 mg.

Indicação ^{4, 5}

- Adjuvante no tratamento do tabagismo.

Contra-indicações ^{5, 9}

- Hipersensibilidade a nicotina e a componentes da fórmula.
- Fumantes em período pós-infarto do miocárdio.

- Fumantes com arritmias e angina de peito graves.
- Comprometimento da articular temporomandibular (no caso de goma de mascar).
- Gravidez: deve-se estimular a parada do tabagismo sem o uso de nicotina.

Precauções 4, 5, 6, 9

- Usar com cautela em pacientes com orofaringite, esofagite, úlcera péptica, doença coronariana e vascular periférica, angina de peito, hipertensão arterial sistêmica, hipertireoidismo, feocromocitoma, diabetes insulino-dependente, insuficiência hepática, insuficiência renal (ver apêndice D).
- Alergia ao material adesivo que pode conter um metal (ex. alumínio).
- Mastigar lentamente a goma para evitar dor na articulação temporomandibular e maximizar o efeito.

Esquemas de administração 4, 5, 9

Adesivo transdérmico

- Para pacientes que fumam mais de dez cigarros por dia: um adesivo de 21 mg por dia por quatro a seis semanas. Após esse período, usar um adesivo por dia de 14 mg por duas semanas. Então reduzir para um adesivo por dia de 7 mg por mais duas semanas.
- Para os pacientes que fumam até dez cigarros por dia: um adesivo de 14 mg por dia por seis semanas e após esse período reduzir para um adesivo por dia de 7 mg por duas semanas.
- Para idosos não é necessário o ajuste na dose. Entretanto, no caso de coexistência de outras condições mórbidas, a nicotina deve ser usada com cautela.
- O adesivo deve ser colocado sobre pele limpa, seca e sem pêlos. Não se demonstrou benefício com uso de adesivo além de três meses. Não se deve cortar o adesivo, pois perde o efeito por evaporação.

Goma de mascar

- Para os pacientes que fumam mais de 25 cigarros por dia: usar duas gomas de mascar (4 mg) a cada 1 a 2 horas por seis semanas. Depois, usar 2 gomas a cada 2 a 4 horas por duas semanas. Seguido, por fim, por 2 gomas de mascar a cada 4 a 8 horas por mais 2 semanas.
- Para os pacientes que fumam até 25 cigarros por dia: usar uma goma de mascar (2 mg) a cada 1 a 2 horas por seis semanas. Depois, usar uma goma a cada 2 a 4 horas por duas semanas. Seguido, por fim, por uma goma de mascar a cada 4 a 8 horas por mais duas semanas.
- As gomas devem ser mascaradas lentamente quando há urgência de fumar, até 30 unidades ao dia. A maioria dos pacientes necessita 10-12 unidades por dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes 4, 5

Adesivo transdérmico

- Absorção lenta, pico de concentração plasmática em 8-9 horas, duração de efeito de 24 horas.

Goma de mascar

- Absorção oral de 30%, meia-vida de 1 a 2 horas.

Efeitos adversos 4, 5, 6, 9

Adesivo transdérmico

- Prurido, eritema e edema no local de aplicação.
- Insônia, sonhos anormais, disforia, ansiedade, tontura, dificuldade de concentração, sonolência.
- Rinite, tosse, faringite, sinusite.
- Dor no peito.
- Dispepsia, xerostomia, diarreia, anorexia, náuseas, constipação.

Goma de mascar

- Irritação na boca, danos nos dentes, aumento da salivagem e úlcera aftosa.

APÊNDICE A – FÁRMACOS E GRAVIDEZ	849
APÊNDICE B – FÁRMACOS E LACTAÇÃO	861
APÊNDICE C – FÁRMACOS E HEPATOPATIAS	866
APÊNDICE D – FÁRMACOS E NEFROPATIAS	873

- Náusea, vômito, aumento do apetite, desconforto abdominal, soluços, dor de garganta, dor na mandíbula, eructação, rouquidão.
- Dismenorréia.
- Dor muscular.

Interações medicamentosas ⁵

- Os níveis séricos de nicotina são aumentados por cimetidina, diminuindo o número de adesivos ou gomas necessários.
- Nicotina aumenta o efeito de adenosina (taquicardia).

Orientações aos pacientes ^{4, 5}

- Orientar para não fumar nem fazer uso de qualquer outra apresentação de nicotina no início e durante o tratamento.
- Alertar para a grande viscosidade da goma de mascar, o que a torna aderente e dificulta a mastigação.
- Ensinar a aplicar os adesivos uma vez ao dia, em diferentes locais, com a pele seca, limpa e em locais sem pêlos. Comprimir por 10 segundos.
- Orientar para lavar bem as mãos após a aplicação e remoção dos adesivos.
- Recomendar adesivo por 24 horas para pacientes com hábito de fumar ao acordar.
- Orientar para, se apresentar distúrbios do sono, remover o adesivo antes de dormir e recolocar um novo pela manhã.
- Alertar para o aumento do pico plasmático de nicotina pelos exercícios provocado pelo uso transdérmico.
- Orientar para não usar mais de um adesivo ao mesmo tempo.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Deve-se manter em temperatura ambiente de 15 a 30 °C.

24 SOLUÇÕES PARA DIÁLISE

Lenita Wannmacher

Nas sessões de hemodiálise são empregadas duas soluções concentradas, uma alcalina e outra ácida. Essa estratégia evita precipitações e, principalmente, as reações adversas atribuídas ao acetato, usado anteriormente como tampão. Durante a sessão, as duas soluções são continuamente aspiradas e misturadas com água tratada, constituindo o banho de diálise diluído, com pH na faixa de 6,8-7,3 e sem risco de precipitação de sais de cálcio ou magnésio.

Solução ácida para hemodiálise contém glicose, componentes eletrolíticos e pequena quantidade de ácido orgânico (acético, láctico ou cítrico). A tendência atual é usar soluções dialíticas com concentrações de sódio de 138-140 mEq/L, associadas a maiores ganhos de intervalo dialítico, e de potássio de 1,5-2,0 mEq/L. Valores próximos aos limites superiores são recomendados para pacientes predispostos a arritmias e para aqueles que fazem uso crônico de digitálicos³⁹. Quando se utilizam banhos com concentrações de cálcio da ordem de 3,5 mEq/L, o resultado é um balanço positivo de cálcio na maioria das sessões de hemodiálise^{39, 40}. A diálise sem glicose está associada à perda de glicose (e estímulo à cetogênese e gliconeogênese), maior redução na osmolaridade plasmática e, eventualmente, sinais clínicos de hipoglicemia. A diálise com níveis de glicose próximos aos valores normais é mais fisiológica³⁹. A solução ácida concentrada para hemodiálise disponível no país contém sódio, potássio, cálcio, cloreto e magnésio dentro dos limites recomendados para segurança e efetividade nas seções de diálise. A formulação contém também glicose e ácido acético³⁹.

Solução alcalina para hemodiálise contém bicarbonato de sódio 8,4% como agente tamponante, visando manutenção do equilíbrio ácido-base. Em soluções com altas concentrações de cálcio e magnésio, a adição de bicarbonato pode resultar em formação de carbonatos, levando à precipitação. Por isso, alia-se à outra solução de caráter ácido que contém glicose, eletrólitos e pequena quantidade de ácido orgânico (acético, láctico ou cítrico)³⁹.

Soluções para diálise peritoneal com glicose 1,5% e 4,25%

As soluções para diálise peritoneal devem ser estéreis e apirogênicas, contendo eletrólitos e diferentes concentrações de glicose. A solução com 1,5% de glicose instilada na cavidade peritoneal remove solutos anormais ou quantidades anormais de solutos da circulação geral. A solução com 4,25% de glicose remove excesso de água corporal ou corrige a retenção de fluidos.

SOLUÇÕES ÁCIDA E ALCALINA PARA HEMODIÁLISE

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2006: item 24

Apresentações

- Solução ácida após diluição: Na⁺ (138 mEq/L); Ca⁺⁺ (3,5 mEq/L); K⁺ (2 mEq/L); Mg⁺⁺ (1 mEq/L); Cl⁻ (109,5 mEq/L); acetato (3 mEq/L).
- Solução alcalina após diluição: NaHCO₃ 8,4% (32 mEq HCO₃⁻/L).

Indicações⁴¹

- Tratamento de longo prazo de insuficiência renal crônica, removendo algumas toxinas urêmicas e corrigindo alterações ácido-básicas e hidreletrolíticas, sem restaurar funções renais, endócrina ou metabólica.

- Tratamento de casos agudos de insuficiência renal.
- Remoção de fármacos em intoxicações agudas.

Precauções ⁴²

- Idosos.
- Diabetes melito.
- Insuficiência coronariana.
- Insuficiência cardíaca.
- Doença hepática.
- Desnutrição.

Esquemas de administração ^{41, 43}

- A frequência da diálise varia de acordo com o nível da função renal remanescente. No entanto, a maioria dos indivíduos necessita de duas a três sessões de diálise por semana.
- A solução de diálise é preparada automaticamente na máquina de diálise através da mistura constante de concentrados de hemodiálise e água purificada, numa proporção fixa.

Efeitos adversos ⁴⁴

- Cefaléia (5%), febre e calafrios (menor que 1%).
- Prurido (5%).
- Câibras (5 a 20%), dor lombar (2-5%), descalcificação.
- Hipotensão arterial (20 a 30%), dor torácica (2 a 5%), hipertensão arterial por hipervolemia, arritmia cardíaca, tamponamento cardíaco.
- Náuseas e vômitos (5 a 15%), hepatite por contaminação.
- Anemia grave por perda de hemácias, hemólise e embolia gasosa.
- Desnutrição por perda protéica, aumento de peso por excesso de água ingerida.
- Reações de hipersensibilidade.

Orientações aos pacientes ⁴²

- Orientar para limitar o consumo de sódio a 2 g por dia.
- Orientar para limitar também o consumo de alimentos ricos em fósforo.
- Recomendar, aos pacientes que não urinam e aos que apresentam concentração sérica de sódio persistentemente baixa ou em progressiva queda, para limitar a ingestão diária de líquidos.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- A solução de diálise consiste em água purificada e várias substâncias nela dissolvidas. Com exceção da glicose, todas as substâncias dissolvidas na solução de diálise são eletrólitos.
- A concentração da solução de diálise, para além de potássio e substância tampão, assemelha-se à concentração natural de eletrólitos no sangue.
- Conservar as soluções a temperaturas entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz.

SOLUÇÕES PARA DIÁLISE PERITONEAL

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2006: item 24

Apresentações

- Solução injetável com glicose 1,5%; Composição: Na⁺ 140 mEq/L; Ca⁺⁺ 3,5 mEq/L; Mg⁺ 1,5 mEq/L; Cl⁻ 101 mEq/L; lactato 44,6 mEq/L.
- Solução injetável com glicose 4,25%; Composição: Na⁺ 132 mEq/L; Ca⁺⁺ 3,5 mEq/L; Mg⁺⁺ 0,5 mEq/L; Cl⁻ 96 mEq/L; lactato 40 mEq/L.

Indicações ¹

- Em insuficiência renal, para remoção de metabólitos e correção de desequilíbrio eletrolítico e volemia.

- É preferível em crianças, diabéticos e pacientes com cardiopatia instável, apesar de ser menos eficiente que a hemodiálise.
- É usada por pacientes que podem manejar sua condição e moram em locais afastados de centros dialíticos.
- A solução pode ser usada em CAPD (diálise peritoneal contínua ambulatorial), manejada manualmente pelo paciente ou por meio de máquina de funcionamento contínuo.

Contra-indicações ¹

- Peritonite e abscesso abdominal.
- Cirurgia abdominal prévia.
- Doença inflamatória intestinal grave.

Precauções ¹

- Requer utilização de técnicas assépticas na administração para reduzir o risco de infecção.
- A solução deve ser aquecida à temperatura corporal antes de ser utilizada.

Esquemas de administração ¹

- Individualizado: de acordo com a condição clínica e dados laboratoriais do paciente.

Efeitos adversos ¹

- Infecção no local do cateter e peritonite.
- Hérnia abdominal.
- Hemoperitônio.
- Hiperglicemia.
- Desnutrição protéica.
- Obstrução do cateter.

Aspectos farmacêuticos ⁵

- Conservar ambas as soluções a temperaturas entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz. Respeitar o empilhamento máximo indicado pelo fabricante.
- A solução a 1,5% em glicose pode ter sua concentração em glicose modificada para 4,25% pela adição quantitativa de solução de glicose a 25 ou 50%.

ATENÇÃO: a exposição à diálise peritoneal por longo prazo pode ocasionar mudanças estruturais progressivas na membrana peritoneal podendo gerar falha de diálise⁴⁵.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *WHO model formulary 2006*. Geneva: WHO; 2006. Available from: <<http://mednet3.who.int/EMLib/modelFormulary/modelFormulary.asp>>.
2. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 54th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2007. Available from: <<http://www.bnf.org>>.
3. British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. *British National Formulary for Children*. London: BMJ Publishing Group, RPS Publishing and RCPC Publications; 2007.
4. Klasco RK, editor. USP DI Drug Information for Health Care Professional [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
5. Klasco RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available form: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
6. Klasco RK, editor. *Martindale: the extra pharmacopoeia*. [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. [Cited 2006 Oct 5]. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
7. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. *Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002*. Rio de Janeiro: ENSP; 2002. [CD-rom]
8. Wannmacher L, Bermudez JAZ, Reis, ALA, Osorio-de-Castro CGS, Pepe VLE, Luiza VL, Bonfim J R.A, Silver LD, Marín N. *Formulário Terapêutico Nacional*. Rio de Janeiro : ENSP; 2000. [mimeo]
9. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook 2005-2006*. Hudson: Lexi-Comp; 2005.
10. Tatro DS, editor. *Drug Interaction Facts 2005: the authority on drug interactions*. St. Louis: Facts & Comparisons; 2005.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yafee SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005.
12. Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's side effects of drugs*. 14th. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000.
13. McEvoy GK, editor. *AHFS Drug information*. Bethesda, MD: ASHP; 2006.
14. Kulier R, Helmerhorst FM, O'Brien P, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
15. Lubianca JN, Wannmacher L. Contraceptivos Oraís. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 855-66.
16. French R, Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhorst F, Guillebaud J. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
17. Kuyoh MA, Toroitich-Ruto C, Grimes DA, Schulz KF, Gallo MF, Lopez LM. Sponge versus diaphragm for contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
18. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Cervical cap versus diaphragm for contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
19. Sangani P, Rutherford G, Wilkinson D. Population-based interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

20. Weller SC, Davis-Beatty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
21. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
22. Fuchs FD, Wannamacher L, Ferreira MBC, editors. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
23. Ministério da Saúde (BR). Como usar a camisinha masculina [Internet]. Brasília (DF): Programa Nacional de DST e AIDS. [Citado 2007 jun 04]. disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/lumisf11bf5b6ptbrie.htm>>.
24. Sweetman S (ed). *Martindale: the complete drug reference*. 33ª. ed. London: Pharmaceutical Press; 2002: 1030-1.
25. Beringer P et al (eds.) *Remington: the science and practice of pharmacy*. 21ª. ed. Philadelphia: College of Pharmacy and Science; 2000:1035.
26. Korolkovas A. *Dicionário Terapêutico Guanabara 2005/2006*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
27. Wannmacher L. Tratamento Medicamentoso Anti-Tabagismo. In: Opas. *Uso Racional de Medicamentos Temas Selecionados*. Brasília; 2007. [OPAS; 2007. v.4 n.4]
28. Grimshaw GM, Stanton A. Tobacco cessation interventions for young people (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
29. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6:300.
30. Reid RD, Quinlan B, Riley DL, Pepe AL. Smoking cessation: lessons learned from clinical trial evidence. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(4):280-5.
31. McRobbie H, Lee M, Juniper Z. Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *Respirat Med* 2005; 99:1203-12.
32. Jorenby DE et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-91.
33. Tønnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, Van Spiegel PI, Hider A, Sweet R, Townsend J. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003; 254 (2):184-92.
34. Dale LC, Ebbert JO, Glover ED, Croghan IT, Schroeder DR, Severson HH, Hurt RD. Bupropion SR for the treatment of smokeless tobacco use. *Drug Alcohol Depend* 2007 Mar 10; [Epub ahead of print]
35. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
36. Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy--nicotine and non-nicotine preparations. *Prev Cardiol* 2007; 10 (2 Suppl 1):10-22.
37. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
38. Etter JF, Laszlo E. Postintervention effect of nicotine replacement therapy for smoking reduction: a randomized trial with a 5-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (2):151-5.
39. Brenner BM, Rector FC. *Brenner & Rector's The Kidney*. 7ª. ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 2586-610.
40. Riella MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003: 877-89.
41. Bregman H, Daugirdas JT, Ing TS. Complicações durante a hemodiálise. In: Daugirdas JT, Ing TS. *Manual de diálise [Dialyze guideline]*. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996:139-54.
42. Van Stone JC, Daugirdas JT. Princípios fisiológicos. In: Daugirdas JT, Ing TS. *Manual de diálise [Dialyze guideline]*. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996:13-27.
43. Schulman G. Complications of hemodialysis. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. *The principles and practice of nephrology*. Philadelphia: B-C Decker; 1991:757-65

Referências

44. Beers MH, Fletcher AJ, Jones TV, Porter R, Berkwits R, Kaplan JL, editors. The Merck manual of medical information [Internet]. 2nd. home ed.; Online version. Whitehouse Station (NJ): Merck Research Laboratories; c2004-2006 [Cited 2007 Nov 1]. Available from: <<http://www.merck.com/mmhe/index.html>>.
45. NephroCare. Concentrados e soluções [Internet]. Lisboa: Fresenius Medical Care. [Cited 2007 Nov 1]. Available from: <http://www.nephrocare.com/internet/fmc/NephroCMS.nsf/pt/product_concentrate_solutions.htm>.
46. Krediet RT, Westrhenen RV, Zweers MM, Struijk DG. Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 3):16-8.

APÊNDICE A – FÁRMACOS E GRAVIDEZ

*Rogério Hoefler, Cláudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro,
Isabela Heineck, Luciane Cruz Lopes,
Miriam de Barcellos Falkenberg
e Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa*

Durante a gravidez, a mãe e o feto formam uma unidade funcional inseparável. O bem-estar materno é pré-requisito absoluto para o ótimo funcionamento e desenvolvimento de ambos. Conseqüentemente, é importante, ao tratar a mãe, considerar a máxima proteção ao feto.

Atualmente, o conceito de barreira placentária deve ser descartado. Qualquer fármaco administrado em dose adequada à gestante é capaz de atravessar a placenta em alguma extensão, a menos que seja biotransformado durante a passagem ou seu peso molecular e baixa solubilidade em lipídios limitem a transferência transplacentária. Quando se prescreve medicamento a uma gestante, deve-se sempre ter em mente que o feto é potencial receptor do mesmo.

Fármacos podem ter efeitos perigosos sobre o feto em qualquer momento durante a gravidez. É importante lembrar disso quando se cogitar a prescrição de um medicamento para uma mulher em idade fértil ou para homens com pretensão de se tornarem pais.

Contudo, o medo desmedido do uso de medicamentos durante a gravidez também pode ser perigoso, porque pode induzir a não-tratamento de doenças, perda da adesão materna à prescrição, uso de doses insuficientes de medicamento e resultados falhos. Isso constitui risco ao bem-estar materno e também pode afetar o feto.

É importante conhecer antecedentes de risco e prevalência de desfechos adversos induzidos por medicamentos na gravidez.

Malformações congênicas relevantes ocorrem em 2% a 4% de todos os nascidos vivos, e até 15% de todas as gestações diagnosticadas resultam em perda fetal. A causa desses desfechos adversos na gravidez é compreendida apenas em uma minoria dos incidentes.

Durante o primeiro trimestre, os medicamentos podem produzir malformações congênicas (teratogênese), sendo maior o risco da terceira até a décima primeira semana de gravidez. Durante o segundo e o terceiro trimestres, os fármacos podem afetar o crescimento e o desenvolvimento funcional do feto ou ter efeitos tóxicos sobre os tecidos fetais. Fármacos administrados proximamente ou durante o parto podem apresentar efeitos adversos sobre o trabalho de parto e o neonato. Poucos fármacos são conclusivamente definidos como teratogênicos em humanos, mas nenhum fármaco é totalmente seguro e livre de suspeita de problemas no início da gravidez.

Há evidência de que desenvolvimento intelectual, social e funcional também possa ser adversamente afetado pela administração de medicamentos durante a gravidez. Por isso, é crucial que também seja dada atenção a eventos que estão além dos limites estreitos das malformações anatômicas congênicas.

Prescrição durante a gravidez

O aconselhamento de mulheres antes de uma gravidez planejada deveria ser realizado sempre que possível, incluindo discussão sobre os riscos associados a agentes terapêuticos específicos, plantas medicinais e abuso de substâncias como nicotina e álcool. Suplemento de ácido fólico deve ser empregado durante

o planejamento da gravidez porque o uso periconcepcional deste nutriente reduz o risco de defeitos do tubo neural.

A decisão de administrar medicamento à gestante deve ser precedida de discussão transparente e colaborativa entre a mulher e seu médico, sobre riscos e benefícios do procedimento.

Os fármacos devem ser prescritos na gravidez somente quando as evidências apontam que os benefícios esperados para a mãe suplantam o risco para o feto. Todos os fármacos deveriam ser evitados, quando possível, durante o primeiro trimestre.

Fármacos que são usados extensivamente na gravidez e parecem ser usualmente seguros deveriam ser preferidos em relação aos fármacos novos ou não testados, optando-se sempre pela menor dose efetiva. Medicamentos bem conhecidos com apenas um componente ativo deveriam ser normalmente preferidos no lugar de combinações em doses fixas.

Classificação de risco do uso de medicamentos durante a gravidez

A categorização de risco gestacional (A, B, C, D, X) expressa o nível de risco que os fármacos representam para o feto. Pela tendência de simplificar demais um assunto tão complexo, eles devem sempre ser usados em conjunto com informações explicativas. As definições para os níveis de risco aqui adotadas são aquelas usadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos.

Categoria A: estudos controlados em mulheres não demonstraram risco ao feto no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos demais trimestres), e a possibilidade de prejuízo ao feto parece remota.

Categoria B: os estudos em reprodução animal não demonstraram risco fetal, embora não haja estudos controlados em mulheres grávidas, ou os estudos em reprodução animal demonstraram efeito adverso (não relacionado à diminuição da fertilidade) que não foi confirmado em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos demais trimestres).

Categoria C: os estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico, embriocida ou outro), e não há estudos controlados em mulheres, ou os estudos em mulheres e animais não estão disponíveis. Os fármacos devem ser empregados somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Categoria D: há evidência positiva de risco sobre feto humano, mas os benefícios do uso em mulheres gestantes podem ser aceitáveis a despeito do risco (ex.: se o fármaco é necessário em uma situação de ameaça à vida ou para uma doença grave para a qual fármacos mais seguros não possam ser usados ou sejam ineficazes).

Categoria X: estudos em animais ou humanos demonstraram anormalidades fetais ou há evidência de risco fetal baseado em experiência humana, ou ambos, e o risco de uso do fármaco em mulheres gestantes excede claramente qualquer possível benefício. O fármaco é contra-indicado em gestantes ou mulheres que possam engravidar no decorrer do tratamento.

No caso de fármacos não incluídos na classificação anterior, pode-se recorrer a outras categorizações, como a australiana (*Australian Drug Evaluation Committee* – ADEC), a seguir nomeada.

Categoria A: fármacos usados por grande número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da frequência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto.

Categoria B1: fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da frequência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto. Estudos em animais não evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal.

Categoria B2: fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da frequência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto humano. Estudos em animais são inadequados ou inexistentes, mas os dados disponíveis não evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal.

Categoria B3: fármacos usados por limitado número de gestantes ou mulheres em idade gestacional sem evidência de aumento da frequência de malformações ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto humano. Estudos em animais evidenciaram aumento na ocorrência de dano fetal, cuja significância é incerta em humanos.

Categoria C: fármacos que sabida ou supostamente induzem efeitos nocivos reversíveis no feto humano e no neonato sem causar malformações.

Categoria D: fármacos que sabida, suposta ou provavelmente induzem malformações no feto humano ou dano irreversível. Esses fármacos podem causar ainda efeitos adversos.

Categoria X: fármacos com alto risco de causar dano permanente no feto; não devem ser usados em gravidez ou quando há suspeita de gravidez.

A tabela a seguir inclui os fármacos da Rename que podem apresentar risco na gravidez e indica o trimestre de risco.

A ausência de um fármaco nesta lista não implica segurança absoluta.

Referências

1. World Health Organization. *WHO Model Formulary 2006*. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 7th. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
3. Klasco RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2007. [Cited 2007 Oct 5]. Available form: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.

Fármacos e gravidez

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
acetato de hidrocortisona	Evitar uso em grande quantidade ou por tempo prolongado devido ao risco de anomalias fetais.
acetato de leuprorrelina	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar.
acetato de medroxiprogesterona	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar. Podem ocorrer malformações genitais e cardíacas em fetos de ambos os sexos.
acetato de megestrol	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar.
acetazolamida	Evitar no primeiro trimestre da gravidez.
ácido acetilsalicílico	Evitar no terceiro trimestre devido a risco de hemorragia, atraso do início e aumento da duração do trabalho de parto; evitar doses analgésicas nas últimas semanas; doses elevadas podem levar ao fechamento do ducto arterioso fetal no útero e possivelmente hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido e kernicterus em neonatos ictericos.
ácido salicílico	Avaliar risco/benefício para o feto, pois estudos de aplicação excessiva em animais demonstraram potencial teratogênico e aumento do risco de hemorragia, devendo-se evitar o uso principalmente no terceiro trimestre da gravidez.
albendazol	Evitar engravidar durante o tratamento ou no prazo de 1 mês após completada a terapia. Não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez no caso de infecção por nematódeos. Se houver suspeita de gravidez durante o tratamento, recomenda-se interrupção do mesmo e consulta a um médico.
amiodarona	Evitar uso. Existem fármacos alternativos mais seguros.
anastrozol	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar.
anfotericina B	Embora haja poucos dados sobre a segurança deste fármaco na gravidez, é considerado o tratamento de primeira escolha nas infecções micóticas disseminadas durante a gravidez.
artesanato de sódio	Contra-indicado no primeiro trimestre da gravidez
asparaginase	Riscos para o feto incluem os efeitos adversos listados para o uso em adultos.
atenolol	Beta-bloqueadores durante a gravidez podem prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.
azatioprina	Contra-indicado em mulheres gestantes ou que possam vir a engravidar. Pacientes transplantadas não devem interromper o uso em caso de gravidez; o uso durante a gravidez deve ser cuidadosamente supervisionado.
besilato de anlodipino	Evitar uso durante a gravidez, porém, o risco ao feto deve ser balanceado com o risco de hipertensão materna descontrolada.
brometo de pancurônio	Reduzir dose em mulheres que usam sulfato de magnésio para toxemia gestacional, uma vez que este aumenta bloqueio neuromuscular.
brometo de piridostigmina	Evitar superdosagem porque gravidade da <i>miastenia gravis</i> flutua consideravelmente durante a gravidez. Superdosagem pode desencadear crise colinérgica e miastenia neonatal. No trabalho de parto, a dose parenteral deve ser dada 1 hora antes do segundo estágio, facilitando o trabalho de parto e protegendo o neonato no pós-parto imediato.

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
cabergolina	Uso não recomendado para pacientes com hipertensão gestacional pelo risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.
calcitriol	Possui alto potencial teratogênico; a hipercalcemia secundária pode provocar estenose supravalvar aórtica, dano vascular e supressão da paratireóide no recém-nascido
captopril	Uso contra-indicado. Além de potenciais malformações no primeiro trimestre, os IECA podem causar danos ou morte ao feto em qualquer trimestre da gravidez.
carbamazepina	Primeiro trimestre: risco de teratogênese e defeitos no tubo neural, recomenda-se suplemento de folato. Terceiro trimestre: risco de deficiência de vitamina K e sangramento neonatal. A combinação com outros anticonvulsivantes aumenta o risco de malformação. Contudo, os benefícios do uso do anticonvulsivante justificam seu uso, sob monitoramento criterioso, a despeito dos riscos envolvidos.
carbonato de cálcio	Uso seguro durante a gravidez quando em doses recomendadas.
carbonato de lítio	Uso de lítio não é recomendado durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, devido ao risco de anomalia de Ebstein.
carboplatina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
ciclofosfamida	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
ciclosporina	Uso requer supervisão especializada. Há risco de parto prematuro e baixo peso fetal.
cipionato de testosterona	Potencial virilização de feto do sexo feminino
citarabina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
citrato de clomifeno	Uso contra-indicado. Aumento do risco de gravidez ectópica e da incidência de nascimentos múltiplos. O fármaco pode comprometer o desenvolvimento fetal.
citrato de dietilcarbamazina	Realizar o tratamento da mãe somente após o nascimento da criança.
citrato de fentanila	Terceiro trimestre: pode levar a depressão respiratória do neonato, síndrome de abstinência em neonatos de mães dependentes, estase gástrica e risco de pneumonia inalatória durante o trabalho de parto
citrato de tamoxifeno	Evitar uso devido a possíveis danos fetais. Em mulheres em idade fértil deve ser utilizada contracepção efetiva durante o tratamento e por até 2 meses após o término do mesmo
cladribina	Evitar gravidez durante e por até 6 meses após o tratamento.
clonazepam	Evitar uso no primeiro trimestre da gravidez; quando usado após este período, o recém-nascido pode apresentar sintomas de abstinência
clorambucila	Evitar uso; recomenda-se contracepção efetiva durante uso em homens ou mulheres devido a risco de malformações.
cloranfenicol	Uso próximo ao termo pode resultar em desenvolvimento da síndrome cinzenta no neonato.
cloridrato de amiodarona	Contra-indicado em mulheres grávidas.

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
cloridrato de amitriptilina	Não há relatos de teratogenia com o uso de antidepressivos, mas a dose deve ser reduzida no final da gravidez para evitar os efeitos atropínicos no recém-nascido.
cloridrato de bupivacaína	Dose elevada durante o terceiro trimestre pode ocasionar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia neonatal.
cloridrato de cetamina	Terceiro trimestre: risco de depressão respiratória neonatal.
cloridrato de clomipramina	Reduzir dose ao final da gravidez para evitar efeitos anticolinérgicos no neonato.
cloridrato de clorpromazina	Neonato pode apresentar síndrome de abstinência com tremores e vômitos. Doses elevadas podem aumentar risco de icterícia neonatal, hiperbilirrubinemia, estados apáticos e letargia.
cloridrato de dopamina	O uso durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido associado à um efeito tocolítico e estudos em animais têm demonstrado aumento da incidência de anormalidades fetais.
cloridrato de doxiciclina	No primeiro trimestre há relato de efeito sobre o esqueleto e desenvolvimento em estudos com animais. No segundo e terceiro trimestre, descoloração dos dentes.
cloridrato de doxorubicina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
cloridrato de hidralazina	Cautela com o uso em hipertensão grave durante a gravidez. Risco de trombocitopenia neonatal após o uso extensivo do fármaco. Primeiro e segundo trimestres: evitar o uso.
cloridrato de idarrubicina	Evitar o uso, pois possui potencial carcinogênico e teratogênico. Entretanto, os benefícios da terapia em situações de risco de vida ou severidade da doença podem contrabalançar o potencial de risco.
cloridrato de lidocaína	Uso de doses elevadas no terceiro trimestre pode causar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia, no neonato, após bloqueio paracervical ou epidural.
cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina	O uso de vasoconstritores adrenérgicos deve ser cauteloso na grávida, pelo pequeno risco potencial de diminuir a irrigação placentária, em decorrência do efeito vasoconstritor em musculatura lisa uterina, circulação placentária e veias umbilicais.
cloridrato de mefloquina	Evitar gravidez durante e por 3 meses após término de tratamento
cloridrato de midazolam	Deve ser prescrito como monoterapia, na menor dose efetiva, e por um período mais curto possível; as doses devem ser divididas a fim de evitar picos elevados de concentração plasmática. Não é recomendado para indução de anestesia na cesariana.
cloridrato de minociclina	Não é recomendável o uso durante a gravidez, pelo risco de causar problemas no desenvolvimento esquelético e descoloração dos dentes.
cloridrato de naloxona	A dependência materna a opiáceos pode ser acompanhada de dependência fetal. A naloxona atravessa a placenta, rapidamente aparecendo no sangue fetal 2 minutos após a dose materna podendo precipitar sintomas de retirada no feto e na mãe.
cloridrato de nortriptilina	Reduzir dose ao final da gravidez para evitar efeitos anticolinérgicos no neonato.

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
cloridrato de ondansetrona	Atravessa a barreira placentária durante o primeiro trimestre de gravidez. Segurança durante a gravidez tem sido melhor estabelecida com outros antieméticos; anti-histamínicos e vitamina B ₆ parecem ser alternativas mais seguras.
cloridrato de piridoxina	Doses acima de 200 mg/dia, por tempo prolongado, podem produzir síndrome de dependência à piridoxina no recém-nascido e convulsão neonatal, contudo, é considerado seguro na gravidez.
cloridrato de prometazina	Evitar uso no período de 2 semanas antes do parto.
cloridrato de propranolol	O uso de beta-bloqueadores pode prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.
cloridrato de verapamil	Pode ter efeito tocolítico.
cloridrato de prilocaína + felipressina	Terceiro trimestre: pode ocasionar depressão respiratória neonatal, hipotonia e bradicardia, após bloqueio epidural ou paracervical; metahemoglobinemia após bloqueio paracervical.
dacarbazina	Potencialmente mutagênico e teratogênico. Utilizar contraceptivo até 6 meses após o tratamento.
dapsona	Se for usada durante o terceiro trimestre de gravidez pode causar hemólise neonatal e metahemoglobinemia. Recomenda-se a ingestão de 5 mg de ácido fólico pela gestante.
dexametasona	Não deve ser usado em grande quantidade ou por tempo prolongado devido ao risco de anomalias fetais.
diazepam	O uso na gravidez induz malformações; administrado próximo ao parto, induz hipotonia e sintomas de abstinência no recém-nascido. Primeiro e segundo trimestres: pode aumentar o risco de aparecimento de fissura labial palatina.
dicloridrato de quinina	Primeiro trimestre: a administração de doses altas é teratogênica e também pode induzir o aborto. No entanto, o risco de malária é considerado maior que o risco para o feto.
didanosina	Primeiro trimestre: aumenta o risco de acidose láctica e esteatose hepática. Terceiro trimestre: monitorar frequentemente enzimas hepáticas e eletrólitos.
difosfato de primaquina	Terceiro trimestre: possibilidade do feto apresentar deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), além de hemólise e metemoglobinemia neonatal. Após o tratamento com cloroquina, deve-se adiar o tratamento de cura radical com primaquina até o término da gravidez.
dipirona sódica	Primeiro e terceiro trimestres: possível fechamento prematuro de ducto arterial e retardo do trabalho de parto.
dipropionato de beclometasona	O uso prolongado durante a gravidez está associado a maior incidência de partos prematuros e baixo peso da criança ao nascer.
docetaxel	Em geral os antineoplásicos quando dados no primeiro trimestre da gravidez têm sido associados à malformação fetal; no segundo e terceiro trimestre podem determinar retardo no crescimento e maturação fetal.
enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Risco de malformações fetais. Pode ocorrer aumento da incidência de gravidez ectópica.
espironolactona	Estudos mostram toxicidade em animais (feminização de fetos masculinos).

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
estreptoquinase	Cautela em todos os trimestres da gravidez, pois há possibilidade de descolamento prematuro da placenta nas primeiras 18 semanas; possibilidade de hemorragia fetal, hemorragia materna durante a gravidez e no pós-parto.
estriol	Estrógenos em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de malformações fetais.
estrogênios conjugados	Estrógenos em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de malformações fetais.
etinilestradiol + levonorgestrel	Estrógenos em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de malformações fetais.
etoposídeo	Têm sido relatados efeitos teratogênicos com o etoposídeo. Dependendo da natureza da malignidade, da progressão da doença, e quanto avançada se encontra a gravidez, a quimioterapia pode em alguns casos ser adiada até que se complete a maturação fetal. O parto pré-termo pode ser outra alternativa desde que se possam conciliar os riscos materno e fetal.
fenitoína sódica	A síndrome fetal da hidantoína ocorre em 10 a 30% das gestantes expostas, podendo resultar em anomalias fetais multissistêmicas, incluindo disfunção do SNC, anomalias craniofaciais, malformações maiores, hipoplasia ungueal/digital, neuroblastoma, hemorragia no neonato por ocasião do parto.
fenobarbital	Devido a relatos de efeitos teratogênicos, o uso durante a gravidez não é recomendado, exceto quando as convulsões maternas ofereçam grande risco ao feto; se houver opção pelo uso, administrar a menor dose efetiva e avisar a gestante dos riscos sobre o feto. Último trimestre da gravidez: risco do neonato apresentar sintomas da retirada do fármaco, ou ainda defeitos de coagulação que determinaram hemorragias nas primeiras 24 horas de vida, incluindo hemorragia intracraniana grave secundária à deficiência de vitamina K em conjunto com um parto traumático.
fluconazol	O uso é contra-indicado durante a gravidez, pois há registros de anormalidade congênitas múltiplas em esquemas posológicos de longa duração. Primeiro trimestre: risco de malformação congênita. Segundo e terceiro trimestres: pode afetar o crescimento e desenvolvimento funcional do feto ou ter efeitos tóxicos sobre o tecido fetal.
fluoreto de sódio	Risco fetal é mínimo. Flúor atravessa barreira placentária, com níveis sanguíneos fetal e materno quase iguais no platô.
fluoruracila	Contra-indicado na gravidez e em mulheres planejando gravidez.
fosfato de codeína	Terceiro trimestre: deprime respiração neonatal; efeitos de retirada em neonatos de mães dependentes; estase gástrica e risco de pneumonia de inalação na mãe durante o trabalho de parto.
fosfato sódico de prednisolona	Crianças e mães tratadas com prednisolona durante a gravidez devem ser monitoradas pois há risco de hipoadrenalismo.
glibenclamida	Primeiro trimestre: risco de hipoglicemia neonatal. Recomenda-se substituir por insulina durante a gravidez. Suspender o uso dois dias antes do parto.

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
gliclazida	Primeiro trimestre: risco de hipoglicemia neonatal. Recomenda-se substituir por insulina durante a gravidez. Suspende o uso dois dias antes do parto.
heparina sódica	Uso por mais de um mês oferece risco materno de osteopenia, osteoporose e trombocitopenia induzida por heparina. Sugere-se uso de cálcio profilático e suplementação de vitamina D.
hidroclorotiazida	Não é recomendado para tratamento da hipertensão na gravidez, pois pode gerar trombocitopenia neonatal.
hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio	Evitar uso crônico de doses altas.
hidroxiuréia	Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos de contracepção efetivos.
ibuprofeno	Terceiro trimestre: com uso regular fechamento do ducto arterioso fetal no útero e possivelmente hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. Início retardado e aumento da duração do trabalho de parto.
ifosfamida	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
iodo + iodeto de potássio (sol. de Lugol)	Segundo ou terceiro trimestres: pode promover bócio e hipotireoidismo neonatal.
isoflurano	Primeiro trimestre: pode ocasionar aumento do sangramento uterino. Terceiro trimestre: risco de depressão respiratória neonatal.
lamivudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a toxicidade ao feto, reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
levotiroxina sódica	Monitorar a concentração plasmática materna de TSH a cada trimestre, porque a tiroxina atravessa a barreira placentária.
lopinavir + ritonavir	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a toxicidade ao feto, reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
maleato de enalapril	Causa malformações quando administrado na gravidez, principalmente em 2º e 3º trimestres. Evitar em todos os trimestres.
maleato de midazolam	Deve ser prescrito como monoterapia, na menor dose efetiva, e por um período mais curto possível; as doses devem ser divididas a fim de evitar picos elevados de concentração plasmática. Não é recomendado para indução de anestesia na cesariana.
maleato de timolol	Relato de associação a bradicardia e arritmia no neonato com o uso oftálmico na mãe.
manitol	Uso não recomendado, em função do influxo intravascular de fluidos nos pulmões e cérebro.
mebendazol	Primeiro trimestre: uso deve ser evitado, devido ao risco de teratogenia visto em animais, mas não confirmado em humanos. Segundo e terceiro trimestres: é permitido. Seu uso é contra-indicado em infecções por cestódios e deve-se evitar o uso desse medicamento em infecções por nematódeos no primeiro trimestre de gravidez.

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
melfalana	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
mercaptopurina	Não é recomendado o uso na gravidez. Ocorre um aumento na incidência de aborto em mulheres que usam mercaptopurina no primeiro trimestre da gravidez.
mesilato de nelfinavir	Primeiro trimestre: evitar. Não há evidência de risco nos demais trimestres e a terapia deve ser avaliada quanto aos seus benefícios. A dose recomendada em protocolos clínicos objetivando atingir o pico plasmático é de 1250 mg, duas vezes ao dia. Não é recomendada a dose de 750 mg, três vezes ao dia, em mulheres grávidas, tendo em vista que as concentrações atingidas são insuficientes.
mesilato de saquinavir	Primeiro trimestre: recomenda-se evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a toxicidade ao feto, reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
metotrexato de sódio	Metotrexato e outros antagonistas do ácido fólico são teratogênicos e no primeiro trimestre podem induzir aborto espontâneo.
metronidazol	Segundo e terceiro trimestres: deve ter seu uso limitado a casos não-responsivos a agentes alternativos, devido ao potencial mutagênico visto em experimentação animal. Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: avaliar o risco-benefício.
nevirapina	Uso contra-indicado, principalmente no primeiro trimestre. Baseado nos estudos de efeitos adversos hepáticos graves, a terapia com nevirapina não deve ser iniciada em mulheres com contagem de CD4 acima de 250 células/mm ³ , a não ser que os benefícios sejam claramente superiores aos riscos.
nifedipino	Pode inibir trabalho de parto.
nitrato de miconazol	Considerado seguro para uso durante a gravidez. Vários protocolos clínicos incluem o tratamento local com miconazol para candidíase vaginal (ou nistatina como alternativa), e anfotericina B para infecção micótica disseminada. É também o medicamento de primeira escolha para infecções fúngicas dérmicas durante a gravidez.
nitrofurantoína	Terceiro trimestre: pode provocar hemólise neonatal e anemia hemolítica neonatal se usada a termo.
noretisterona	Riscos claramente ultrapassam os benefícios. Contra-indicada em mulheres que estão ou possam se tornar grávidas.
omeprazol omeprazol sódico	Evitar o uso, especialmente no primeiro trimestre de gravidez. Há relatos de anormalidades congênitas em humanos.
óxido nitroso	No terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal.
palmitato de cloranfenicol	Uso próximo ao termo pode resultar em desenvolvimento da síndrome cinzenta no neonato.
palmitato de retinol	É teratogênica. Uso de suplementos deve ser evitado em mulheres que podem se tornar gestantes ou durante a gravidez. Doses acima de 10.000 UI/dia por tempo prolongado na gravidez têm sido associadas a anormalidades fetais no sistema nervoso central e na região craniofacial, defeitos cardíacos e no trato urinário.
pamidronato dissódico	O pamidronato atravessa a barreira placentária e determina efeitos adversos no feto.

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
pirimetamina	Primeiro trimestre: contra-indicado. Terceiro trimestre: avaliar benefício-risco.
praziquantel	Infecções por <i>T. solium</i> devem ser tratadas imediatamente. O tratamento no caso de infecção por <i>Schistosoma mansoni</i> pode ser benéfico apesar do risco.
propiltiouracila	Uso não recomendado. Segundo e terceiro trimestres: pode promover bócio e hipotireoidismo neonatal.
propofol	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal no terceiro trimestre de gravidez; não exceder 6mg/Kg/hora para dose de manutenção.
prova tuberculínica (derivado proteico purificado – PPD RT23)	Gravidez pode interferir no diagnóstico.
ritonavir	Primeiro trimestre: recomenda-se evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco.
solução de Ringer + lactato	Sais de sódio devem ser utilizados com precaução na pré-eclâmpsia
succinato de metoprolol	O uso de beta-bloqueadores durante a gravidez pode prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.
succinato sódico de cloranfenicol	Uso próximo ao termo pode resultar em desenvolvimento da síndrome cinzenta no neonato.
succinato sódico de hidrocortisona	Risco de retardo de crescimento intra-uterino.
sulfadiazina	Não deve ser usada próxima ao trabalho de parto pelo risco de hiperbilirrubinemia do recém-nascido.
sulfadiazina de prata	Terceiro trimestre: contra-indicada devido ao risco de hemólise e metemoglobinemia neonatal.
sulfassalazina	Pode levar a icterícia raramente. Risco teórico de hemólise neonatal, principalmente em crianças com deficiência de G6PD, deve ser dado à mãe suplemento adequado de folato.
sulfato de amicacina	Riscos auditivos ao feto.
sulfato de bleomicina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
sulfato de estreptomicina	Segundo e terceiro trimestre: pode causar danos no nervo auditivo ou vestibular. Monitorar a concentração sérica de estreptomicina.
sulfato de magnésio	Há relatos de síndrome do mecônio tampão, distúrbios neurocomportamentais e depressão respiratória em neonatos cujas mães receberam sulfato de magnésio, por via parenteral e em grandes doses, anteriormente ao parto para tratamento de eclâmpsia.
sulfato de morfina	Terceiro trimestre: deprime respiração neonatal; efeitos de retirada em neonatos de mães dependentes; estase gástrica e risco de pneumonia de inalação na mãe durante o trabalho de parto. Pode prolongar trabalho de parto.
sulfato de quinina	Primeiro trimestre: a administração de doses altas é teratogênica e também pode induzir o aborto. No entanto, o risco de malária é considerado maior que o risco para o feto.

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
sulfato de salbutamol	O sulfato de salbutamol inalado é o broncodilatador de escolha para uso na gravidez. A oxigenação insuficiente do feto devido a asma não controlada na gestante representa riscos maiores do que qualquer efeito advindo do fármaco. Porém o uso parenteral pode afetar o miométrio e oferecer potenciais riscos cardiovasculares à gestante.
sulfato de vimblastina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
teniposídeo	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
tioguanina	Primeiro trimestre: uso associado à malformação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
tiopental sódico	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal.
vacina BCG	Primeiro trimestre: risco teórico de malformações congênitas.
vacina contra influenza	Recomenda-se administrar a partir do segundo trimestre de gravidez para evitar a fase com maior incidência de abortos espontâneos.
vacina contra meningococo B e C	Não deve ser administrada a mulheres grávidas, a menos que se considere necessário e justificado devido a um elevado risco epidemiológico.
vacina contra raiva (uso humano, cultivo celular)	A profilaxia pré-exposição é recomendada durante a gravidez se houver alto risco de exposição à raiva e o acesso à profilaxia pós-exposição for limitado. A gravidez não é considerada contra-indicação para a profilaxia pós-exposição, uma vez que a vacinação não está associada a malformações fetais e o benefício de prevenir a doença supera qualquer risco eventual.
vacina de vírus vivos atenuados de febre amarela	A menos que o risco de exposição seja alto, a vacinação deve ser evitada (risco teórico de malformações no primeiro trimestre). Caso seja necessária viagem para área endêmica, considera-se o risco da vacina inferior ao da infecção por febre amarela, especialmente após o sexto mês. Se possível, adiar vacinação para o terceiro trimestre.
vacina de vírus vivos contra sarampo	Primeiro trimestre: risco teórico de malformações, contudo o benefício pode superar o risco fetal. Mulheres devem ser alertadas para evitar engravidar pelo menos nos 3 meses seguintes à vacinação.
vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	Não é recomendado para gestantes a menos que haja grande risco de exposição inevitável.
vacina tríplice viral contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC)	Concepção deve ser evitada até 4 semanas após vacinação

FÁRMACOS	COMENTÁRIO
valproato de sódio	Pode ser teratogênico e causar malformações como defeitos no tubo neural. O uso do valproato de sódio durante a gravidez deve ser considerado somente depois de discutidos com a mãe os riscos potenciais ao feto, e quando a gravidade e frequência das convulsões maternas permitirem a retirada do medicamento sem prejuízos à paciente. A monitoração rotineira do tubo neural e dos parâmetros de coagulação é recomendada. Embora não haja evidências, a suplementação com ácido fólico pode ser feita previamente à gravidez estendendo-se até que a mesma se complete. Crianças nascidas de mães que utilizaram valproato durante a gravidez devem ter monitorados os níveis séricos de glicose durante várias primeiras horas de vida.
varfarina sódica	Contra-indicada para todos os trimestres de gravidez: malformações congênitas; hemorragia fetal e neonatal; há risco de hemorragia da placenta e fetal durante o parto.
zidovudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
zidovudina + lamivudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento do HIV na gravidez reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.

APÊNDICE B – FÁRMACOS E LACTAÇÃO

*Isabela Heineck, Luciane Cruz Lopes,
Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro,
Miriam de Barcellos Falkenberg, Rogério Hoefler e Sheila
Silva Monteiro Lodder Lisboa.*

As vantagens e a importância do aleitamento materno são bem conhecidas. Assim, a amamentação somente deverá ser interrompida ou desencorajada se existir evidência de que o fármaco usado pela nutriz é nocivo para o lactente, ou quando não existirem informações a respeito, e não for possível substituir o fármaco por outro, sabidamente inócuo.

O princípio fundamental da prescrição de medicamentos para mães lactantes baseia-se no risco *versus* benefício. Em geral, a nutriz deve evitar o uso de qualquer medicamento. No entanto, se isto for imperativo alguns aspectos práticos devem ser considerados.

- Avaliar se o medicamento prescrito tem benefício reconhecido para a condição para a qual está sendo indicado.
- Utilizar a menor dose possível e programar o horário de administração do medicamento, evitando que o pico do medicamento em sangue e leite materno coincida com o horário da amamentação (por exemplo, administrar logo após o término da mamada).
- Orientar a mãe a retirar o leite com antecedência e estocar em congelador no caso de interrupção temporária do aleitamento.
- Sugerir ordenhas periódicas para manter a lactação, durante um período de suspensão temporária. Este leite não deve ser dado ao lactente.
- Dar preferência a medicamentos aprovados para uso em recém-nascidos e lactentes ou reconhecidamente seguros para crianças, e que sejam pouco excretados no leite materno.
- Dar preferência a medicamentos de aplicação tópica ou local e a tratamentos de curta duração.

Medicamentos de uso crônico podem levar a níveis elevados de fármaco no leite, representando maior risco potencial para o lactente. Nesse caso, considerar a possibilidade de realizar monitoramento de níveis plasmáticos do fármaco no lactente, principalmente em tratamentos prolongados.

A mãe deve ser orientada a observar a criança com relação a possíveis alterações no padrão alimentar, hábitos de sono, agitação, tônus muscular e distúrbios gastrintestinais que podem estar relacionadas a reações adversas ao medicamento.

Apesar das considerações feitas cabe ressaltar que poucos fármacos são capazes de interferir significativamente na lactação.

O quadro a seguir traz comentários sobre os fármacos e lactação.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. *Amamentação e uso de drogas*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Giugliani C, Giugliani ERJ. Uso de drogas na amamentação. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT, Shüller-Faccini L. org. *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: Ed. Universidade; 2001:519-35.
4. Mengue SS. Os medicamentos durante a gravidez e a amamentação. In: Schenkel EP, Mengue SS, Petrovick PR. *Cuidados com os medicamentos*. 4^a. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC; 2004:89-94.

5. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook*. 12th. ed. Hudson: Lexi-Comp; 2005.
6. Wannmacher L. Fármacos em gravidez e lactação. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira M BC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004:936–41.
7. World Health Organization (WHO). *WHO Model Formulary 2006*. Geneva: World Health Organization; 2007. [CD-ROM]

Fármacos e lactação

FÁRMACOS	COMENTÁRIOS
acetato de hidrocortisona (tópico)	Não deve ser aplicado no seio antes da amamentação.
acetazolamida	Potencial para reações adversas graves. Concentração no leite com doses terapêuticas: 1,3 a 2,1 mg/mL.
ácido acetilsalicílico	Uso de curta duração seguro em dosagem usual; monitorar bebê. Uso regular de doses elevadas pode diminuir a função plaquetária e produzir hipoprotrombinemia no bebê se estoques de vitamina K são baixos. Possível risco de síndrome de Reye.
amoxicilina amoxicilina + clavulanato de potássio	Considerada segura na dose usual. O uso de penicilinas por lactantes pode levar a sensibilização, diarreia, candidíase e rash cutâneo nos lactentes. Concentração no leite com dose terapêutica: 1,3 mg/L. Tempo do pico de concentração no leite: 4 a 5 horas.
atenolol	Encontrado em quantidades insignificantes no leite materno. O risco em lactentes, no entanto, não é conhecido. Recomenda-se monitorar o lactente.
azatioprina	Contra-indicada, em caso de necessidade do uso do fármaco a amamentação deve ser interrompida.
benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica	Presente em pequenas quantidades no leite. Segura nas doses usuais; monitorar lactentes.
besilato de atracúrio	O uso em nutrízes por 24 horas após a administração de bloqueadores neuromusculares deve ser evitado.
calcitriol	Precaução com altas doses sistêmicas: pode causar hipercalemia no lactente.
carbamazepina	Concentrações no leite variam de 15 a 69% daquela encontrada no plasma materno. Recomenda-se monitorar a criança.
carbonato de lítio	Há relatos de hipotonia, hipotermia, cianose e mudanças no eletrocardiograma do lactente.
ciclofosfamida	Contra-indicada. A ciclofosfamida, pode interferir no metabolismo celular do lactente.
ciclosporina	Risco potencial de efeitos adversos graves (hipertensão, nefrotoxicidade e malignidades) sobre o lactente.
cipionato de testosterona	Masculinização de meninas e desenvolvimento sexual precoce de meninos. Pode causar supressão da lactação.
citarabina	Risco potencial de supressão de medula óssea, recomenda-se que a lactação seja descontinuada.
citrato de clomifeno	Pode suprimir a lactação.
citrato de fentanila	Risco de depressão respiratória e sedação para o lactente.
citrato de tamoxifeno	Pode suprimir a lactação.

FÁRMACOS	COMENTÁRIOS
cloranfenicol	Pode causar mielossupressão em lactentes. A concentração no leite materno é baixa para causar a síndrome do bebê cinzento.
cloreto de metiltionínio	Evitar especialmente em prematuros, sendo o uso necessário, monitorar hemólise e icterícia.
cloridrato de ciprofloxacino	Altas concentrações no leite, usar outros fármacos mais seguros se possível.
cloridrato de doxiciclina	Descoloração nos dentes
cloridrato de doxorubicina	Contra-indicado na lactação.
cloridrato de mefloquina	Contra-indicado na lactação quando o recém-nascido tem menos de 3 meses.
cloridrato de midazolam maleato de midazolam	Recomenda-se evitar a amamentação por 24 horas após a administração.
cloridrato de minociclina	Risco de causar problemas no desenvolvimento esquelético e descoloração dos dentes.
cloridrato de prometazina	Recomenda-se monitorar lactentes para sedação excessiva.
cloridrato de tiamina	Nutrizes com deficiências graves de tiamina devem evitar amamentação devido ao metil-glioxal tóxico presente no leite.
dapsona	Oferece baixo risco ao lactente, porém recomenda-se monitorar lactentes para icterícia.
decanoato de haloperidol	Quando a dose materna é elevada, deve-se limitar o número de mamadas.
dexametasona	Não acarreta problemas em doses baixas e se administrada em momento distante da amamentação.
dexametasona (uso tópico)	Não deve ser aplicado no seio antes da amamentação.
dicloridrato de quinina	Risco de hemólise em crianças com deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) sob aleitamento natural.
difosfato de primaquina	Contra-indicada até seis meses. Pode ocorrer hemólise em crianças com deficiência de G6PD.
estrogênios conjugados	Estrógenos em geral são contra-indicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno. O componente estrógeno pode inibir a lactação.
estriol	Estrógenos em geral são contra-indicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno. O componente estrógeno pode inibir a lactação.
etinilestradiol + levonorgestrel	Estrógenos em geral são contra-indicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno. O componente estrógeno pode inibir a lactação.
fenobarbital	Lactentes podem experimentar sedação excessiva e ainda sintomas de retirada pela descontinuação súbita da amamentação. Há risco de ocorrência de metemoglobinemia em lactentes cujas mães utilizam fenobarbital.
fluconazol	É seguro nas doses usuais, mas deve-se monitorar o neonato.
fosfato de codeína	Há variação considerável na capacidade das nutrizes em metabolizar codeína-morfina; intoxicação relatada em bebê.

FÁRMACOS	COMENTÁRIOS
furosemida	A concentração do fármaco é muito baixa para ser prejudicial, porém o mesmo pode reduzir a produção de leite.
glibenclamida	Risco de hipoglicemia para o lactente.
gliclazida	Risco de hipoglicemia para o lactente.
haloperidol	Quando a dose materna é elevada, deve-se limitar o número de mamadas.
hidroclorotiazida	Altas doses podem inibir a lactação.
hidroxiúria	Excretada no leite materno em níveis médios de até 6,1 µg/mL. Embora esta concentração seja considerada baixa, há o risco potencial de efeitos adversos no lactente.
iodo + iodeto de potássio	Risco de bócio e hipotireoidismo para o lactente.
isoniazida + rifampicina	Isoniazida: monitorar quanto possível toxicidade; risco teórico de convulsão e neuropatia; piridoxina profilática é recomendada para a mãe e o recém-nascido. Rifampicina: não existem relatos de problemas em humanos.
ivermectina	Evitar tratar a mãe antes que a criança tenha 1 ano de idade.
loratadina	Recomenda-se monitorar o lactente para sedação.
maleato de dexclorfeniramina	Em doses usuais é considerado seguro; monitorar criança para sedação excessiva.
maleato de ergometrina	Pode produzir efeitos lesivos ao lactente. Prescrever fármaco alternativo ou interromper amamentação. Administração prolongada pode inibir lactação.
metoclopramida	Apresenta potencial para efeitos no SNC. Monitorar o lactente.
metotrexato de sódio	Risco de efeitos adversos graves no lactente.
metronidazol	Caso seja necessário o uso do fármaco a amamentação deve ser interrompida durante sua administração e por 2 dias após o final da terapia. Altera sabor do leite.
nitrofurantoína	Pode provocar hemólise em lactentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.
noretisterona	Doses altas podem suprimir lactação e alterar composição do leite
ocitocina	Pode alterar produção ou composição do leite. Se não houver fármaco alternativo, monitorizar a criança para efeitos adversos e/ou ingestão adequada de leite. Se for necessária terapia pós-parto, para controle de hemorragia intensa, atrasar o início da amamentação em pelo menos um dia após a interrupção do fármaco.
omeprazol omeprazol sódico	Evidências não são conclusivas e experiência clínica é insuficiente, porém apresenta risco potencial para reações adversas graves ao lactente.
oxacilina sódica	O uso de penicilinas por lactantes pode levar a sensibilização, diarreia, candidíase e rash cutâneo nos lactentes.
palmitato de cloranfenicol	Pode causar mielossupressão em lactentes. A concentração no leite materno é baixa para causar a síndrome do bebê cinzento.
palmitato de tiamina	Nutrizes com deficiências graves de tiamina devem evitar amamentação devido ao metil-glioxal tóxico presente no leite.
praziquantel	Evitar a amamentação durante o tratamento e após 72 horas da última dose.
prednisona	Doses elevadas podem afetar função adrenal do lactente.

FÁRMACOS	COMENTÁRIOS
propiltiouracila	Doses elevadas podem afetar função tiroídiana do lactente.
succinato sódico de cloranfenicol	Pode causar mielossupressão em lactentes. A concentração no leite materno é baixa para causar a síndrome do bebê cinzento.
succinato sódico de hidrocortisona	Efeitos sistêmicos no lactente são improváveis com doses menores que o equivalente a 40 mg de prednisolona diariamente. Monitorar função adrenal do lactente com doses mais altas.
sulfadiazina de prata	Pequeno risco de <i>kernicterus</i> em lactentes com icterícia e de hemólise em lactentes com deficiência de G6PD.
sulfassalazina	Monitorar a criança para icterícia.
sulfato de estreptomicina	Deve-se monitorar a criança quanto ao aparecimento de afta e diarreia.
sulfato de morfina	Uso por período curto é seguro em doses usuais; monitorar o bebê. Efeitos de retirada em neonatos de mães dependentes.
sulfato de quinina	Risco de hemólise em crianças com deficiência em glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) sob aleitamento natural.
vacina tetravalente (DTP + Hib)	Em virtude da presença do toxóide tetânico, avaliar risco-benefício de administrar a vacina durante amamentação.
varfarina sódica	Neonatos e lactentes podem ser mais suscetíveis aos efeitos anticoagulantes devido à deficiência de vitamina K; no entanto, podem apresentar resistência à varfarina se alimentados com fórmulas suplementadas com vitamina K.

APÊNDICE C – FÁRMACOS E HEPATOPATIAS

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Luciane Cruz Lopes, Isabela Heineck, Cláudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Miriam de Barcellos Falkenberg e Rogério Hoefler

Os fármacos são eliminados mais comumente por biotransformação hepática e excreção renal e biliar. Embora a biotransformação possa ser feita em outros tecidos, o fígado é o principal órgão onde é realizada. O objetivo do metabolismo é transformar substâncias com caráter predominante lipofílico em hidrofílico, para que possam ser eliminadas nos rins, que constituem o principal órgão de excreção.

Os fármacos administrados por via oral e absorvidos no intestino chegam à circulação portal antes da sistêmica. Alguns sofrem certo grau de metabolismo logo na primeira passagem pelo fígado.

Disfunções hepáticas decorrentes de hepatite, hepatopatia por alcoolismo, cirrose, esteatose hepática e hepatocarcinoma potencialmente reduzem a biotransformação de fármacos. Entretanto, a capacidade do fígado é de tal magnitude que, mesmo na cirrose grave, o comprometimento metabólico é de apenas 30% a 50% da função do paciente hígido. Já para fármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade oral pode aumentar duas a quatro vezes, devido à redução do metabolismo, incrementando o risco de efeitos adversos graves. Isso ocorre com acetato de megestrol, brometo de pancurônio, citarabina, cloridrato de lidocaína, entre vários outros. É preciso então considerar possíveis reajustes na dose ou no intervalo de administração.

Em cirrose e hepatite aguda há redução na produção de fatores de coagulação, favorecendo sangramento. A presença de cicatrizes no fígado obstrui a passagem do sangue, criando pressão aumentada na veia porta – hipertensão portal. Esta pode determinar o aparecimento de varizes gástricas ou esofágicas, aumentando o risco de sangramento. Deve-se, portanto, evitar ou prescrever com cautela fármacos que comprometam a coagulação e determinem risco de sangramento, como anticoagulantes, estreptoquinase e antiinflamatórios não-esteróides (AINE). A retenção de sódio e água determinada pela cirrose pode ser exacerbada por AINE e corticosteróides.

Pacientes portadores de encefalopatia hepática estão mais sujeitos a efeitos de fármacos depressores do sistema nervoso central, que devem ser evitados naquela condição. Acetazolamida, aminoácidos, citrato de fentanila, cloridrato de prometazina, fenobarbital, fosfato de codeína e morfina, entre outros, podem determinar coma ou pré-coma.

Em geral, fármacos são metabolizados sem afetar o fígado, embora poucos possam apresentar toxicidade hepática (testosterona, pirazinamida, tioguanina).

O quadro a seguir apresenta os fármacos incluídos na Rename que podem provocar hepatopatias, os que exigem precaução para prescrição ou que podem necessitar ajuste de dose.

Referências

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 2021 p.
2. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia*. 3^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 617 p.

Fármacos e hepatopatias

FÁRMACO	COMENTÁRIO
acetato de betametasona	Pode ser necessário ajuste de dose.
acetato de megestrol	Hepatopatia pode afetar o metabolismo do megestrol. Avaliar necessidade de ajuste de dose.
acetazolamida	Cuidado em insuficiência hepática. Diuréticos podem induzir pré-coma ou coma. Recomenda-se não usar em insuficiência hepática grave.
ácido acetilsalicílico	Evitar em doença hepática grave, pois há aumento do risco de sangramento gastrointestinal.
albendazol	Pode ocorrer acúmulo do albendazol. Reduzir dose.
alopurinol	Reduzir dose em insuficiência hepática.
aminoácidos aminoácidos para uso pediátrico	Podem ocorrer alcalose metabólica, hiperamoniemia, estupor e coma.
amoxicilina amoxicilina + clavulanato de potássio	Monitorar função hepática. Icterícia colestática observada durante o tratamento ou logo após o término; mais comum em pacientes com mais de 65 anos e em homens. Duração do tratamento usualmente não deve exceder 14 dias.
azatioprina	Reduzir dose; monitorar com maior frequência as contagens de sangue total.
azitromicina	Evitar. Icterícia relatada.
besilato de anlodipino	Recomenda-se redução da dose: <i>Hipertensão</i> : dose inicial de 2,5 mg 1x/dia; <i>angina</i> : 5 mg 1x/dia.
brometo de pancurônio	Possível atraso do início do efeito, necessidade de doses mais altas e tempo de recuperação prolongado.
cabergolina	Reduzir dose em hepatopatia grave.
calcitriol	Evitar em hepatopatia grave.
carbamazepina	Agravamento do quadro clínico.
cefalexina sódica	Podem aumentar as transaminases. Sem necessidade de ajuste posológico.
cefalotina sódica	Podem aumentar as transaminases. Sem necessidade de ajuste posológico.
cefotaxima	Sem necessidade de ajuste na dose, a menos que haja nefropatia associada.
ceftriaxona sódica	Sem necessidade de ajuste de dose em hepatopatias leve e moderada. Contra-indicada em hepatopatia grave.
ciclosporina	Absorção pode estar reduzida em pacientes com transplantes hepáticos ou com doenças hepáticas (biodisponibilidade pode ser menor que 10%) – ajustar dose. Em pacientes com fibrose cística e transplantes cardíacos ou pulmonares, podem ser requeridas doses duas vezes maiores para manter os níveis terapêuticos.
cipionato de testosterona	Terapia com testosterona tem sido associada a aumento da bilirrubina total, alterações nos testes de função hepática e, mais raramente a tumores hepáticos.
citarabina	Pode ocorrer redução do metabolismo hepático e conseqüente toxicidade sistêmica. Pode ser necessário ajuste de dose.
citrato de clomifeno	Recomenda-se suspensão em hepatopatia grave.
citrato de fentanila	Em dano hepático grave pode haver depuração reduzida. Evitar o uso ou reduzir dose. Podem ocorrer doenças do trato biliar, pancreatite aguda e espasmo do esfíncter de Oddi.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
clorambucila	Reduzir dose.
cloranfenicol	Ajustar dose em disfunção hepática. Em recém-nascidos de baixo peso e prematuros pode ocorrer a síndrome cinzenta em decorrência de imaturidade hepática.
cloreto de sódio	Ajustar dose na doença cirrótica.
cloreto de suxametônio	Reduzir dose em doença hepática grave ou cirrose. Pode ocorrer apnéia prolongada, devido à síntese reduzida de pseudocolinesterase.
cloridrato de amiodarona	Diminui a depuração, porém não há definição sobre ajuste de dose.
cloridrato de bupivacaína	Evitar ou reduzir dose em pacientes com doença hepática.
cloridrato de bupropiona	Reduzir dose ou administrar em dias alternados.
cloridrato de cefalexina	Podem aumentar as transaminases. Sem necessidade de ajuste posológico.
cloridrato de clindamicina	Reduzir dose em insuficiência hepática grave.
cloridrato de daunorrubicina	Pacientes com bilirrubina sérica entre 12 e 30 microgramas/mL devem receber 75% da dose usual. Se essas concentrações tiverem ultrapassado 30 microgramas/mL, administrar somente 50% da dose usual.
cloridrato de doxorubicina	Reduzir dose de acordo com a concentração de bilirrubina.
cloridrato de fluoxetina	Reduzir ou espaçar doses em disfunção hepática.
cloridrato de hidralazina	Usar as menores doses em pacientes com insuficiência hepática.
cloridrato de idarrubicina	Não deve ser dado se a bilirrubina sérica exceder 5 mg/dL; considerar uma redução de 50% da dose se bilirrubina estiver entre 2,6 e 5,0 mg/dL.
cloridrato de lidocaína	Evitar prescrever ou reduzir dose injetável ou tópica no caso de doença hepática grave. Dependendo do grau da doença hepática pode não ser necessário reduzir a dose, somente a velocidade de infusão.
cloridrato de metformina	Distúrbios hepáticos aumentam o risco de acidose láctica. Suspender uso em insuficiência hepática, pelo risco de hipóxia tissular.
cloridrato de metoclopramida	Reduzir dose em hepatopatas.
cloridrato de midazolam	Pode precipitar coma. Em cirrose, diminui a depuração do fármaco, prolongando sua meia-vida de eliminação.
cloridrato de ondansetrona	Reduzir dose. Dose máxima diária: 8 mg.
cloridrato de prometazina	Evitar uso. Pode precipitar coma em pacientes com doença hepática grave. E hepatotóxico.
cloridrato de propranolol	Iniciar com doses baixas e monitorar os batimentos cardíacos.
cloridrato de ranitidina	Aumento do risco de confusão mental. Pode ser necessário proceder a redução da dose ou aumento do intervalo entre as doses.
cloridrato de verapamil	Recomenda-se redução da dose oral do fármaco, pois com a redução do metabolismo pode-se potencializar a resposta terapêutica. Reduzir dose para 20% a 50% das usuais. Recomenda-se monitorar paciente.

Apêndice C – Fármacos e Hepatopatias

FÁRMACO	COMENTÁRIO
dacarbazina	Pode ser necessário monitorar o paciente com insuficiência hepática. Evitar usar nos portadores de hepatopatias graves.
decanoato de haloperidol	Evitar na insuficiência hepática grave.
diazepam	Contra-indicado na doença hepática grave. Avaliar risco-benefício em casos de insuficiência hepática.
dipirona sódica	Taxa de eliminação do fármaco é reduzida em pacientes com insuficiência hepática. Doses elevadas não são recomendadas.
docetaxel	Evitar quando níveis de bilirrubina e transaminases estiverem alterados. Insuficiência hepática aumenta a incidência de mortalidade relacionada ao tratamento.
efavirenz	Contra-indicado na insuficiência hepática grave. Na insuficiência hepática leve a moderada há aumento do risco de efeitos adversos hepáticos.
enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Evitar o uso em hepatopatias. Noretisterona está associada a crises agudas em pacientes com porfiria.
espiramicina	Monitorar pacientes com comprometimento hepático utilizando altas doses.
espironolactona	Recomenda-se reduzir dose.
estearato de eritromicina	Na insuficiência hepática pode causar hepatotoxicidade idiossincrática. Recomenda-se monitorar audição.
estreptoquinase	Contra-indicada em doença hepática grave pelo risco aumentado de sangramento.
estriol	Embora menos potente que outros estrógenos, estriol tem absorção sistêmica por via vaginal e metabolismo hepático. Recomenda-se cuidado relacionado a vias de administração.
etoposídeo	Aumento da incidência de efeitos adversos. Pode ser necessário ajustar doses.
fenobarbital	Evitar uso em dano hepático grave. Pode precipitar coma. Pacientes com danos hepáticos de leve a moderado reduzir dose e monitorar função hepática.
flumazenil	Depuração bastante diminuída na insuficiência hepática grave, podendo ocorrer falência hepática fulminante.
fluoruracila	Ajustar dose em insuficiência hepática.
fosfato de clindamicina	Reduzir dose em insuficiência hepática grave.
fosfato de codeína	Evitar ou reduzir dose; pode precipitar coma.
fosfato dissódico de betametasona	Pode ser necessário ajuste de dose.
fosfato sódico de prednisolona	Risco aumentado de efeitos adversos.
furosemida	Pacientes com cirrose: redução do efeito natriurético, possível hipocalcemia.
glibenclamida	Risco elevado de hipoglicemia em hepatopatias graves. Avaliar redução da dose.
gliclazida	Risco elevado de hipoglicemia em hepatopatias graves. Avaliar redução da dose.
haloperidol	Evitar na insuficiência hepática grave.
heparina sódica	Reduzir dose em doença hepática grave.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio	Evitar em coma hepático se houver risco de insuficiência renal.
ibuprofeno	Risco de insuficiência renal aumentado em pacientes com redução da função hepática. Aumento do risco de sangramento gastrointestinal e de retenção de líquidos; evitar em doença hepática grave.
insulina humana NPH insulina humana regular	Considerar redução de dose.
itraconazol	Recomenda-se monitorar função hepática. Se ocorrer algum sinal de toxicidade, descontinuar tratamento.
levodopa + carbidopa	Evitar na insuficiência hepática.
levonorgestrel	Evitar na insuficiência hepática.
lipídios	Pode ser necessário ajuste de dose.
loperamida	Monitorar paciente para sinais e sintomas de toxicidade do SNC devido ao considerável metabolismo de primeira passagem.
lopinavir + ritonavir	Evitar prescrever cápsula para pacientes com insuficiência hepática grave.
loratadina	Administrar em jejum, dose única diária, em dias alternados.
maleato de dexclorfeniramina	Evitar o uso. Há sedação acentuada em pacientes com doença hepática grave.
maleato de enalapril	Monitorar função hepática em pacientes com insuficiência hepática.
maleato de midazolam	Pode precipitar coma. Em cirrose, diminui a depuração do fármaco, prolongando sua meia-vida de eliminação.
mebendazol	Aumenta a depuração em hepatopatas. Deve-se fazer teste de função hepática e contagem sanguínea em regimes de alta dosagem.
mercaptopurina	Reduzir dose em hepatopatas.
mesilato de saquinavir	Monitorar em insuficiência hepática moderada, evitar uso na insuficiência hepática grave.
metotrexato de sódio	Na lesão hepática a toxicidade está relacionada com a dose. Evitar em dano hepático grave.
metronidazol	Evitar ou reduzir dose em insuficiência hepática grave.
nevirapina	Evitar em insuficiência hepática grave. Monitorar função hepática nas primeiras 18 semanas. Suspender se houver indício de hepatotoxicidade. É hepatotóxica.
nifedipino	Reduzir dose.
nitrate de miconazol	Monitorar função hepática durante a terapia. Não há ajuste de dose preconizado.
nitrofurantoína	Icterícia colestática e hepatite ativa crônica relatadas.
nitroprusseto de sódio	Uso limitado. Risco de toxicidade por cianeto.
ofloxacino	Eliminação pode ser reduzida na insuficiência hepática grave. Não exceder a dose de 400 mg diários em pacientes com insuficiência hepática grave como cirrose, com ou sem ascite.
omeprazol omeprazol sódico	Reduzir dose, especialmente em pacientes em terapia de longo prazo. Não mais que 20 mg/dia devem ser usados.

Apêndice C – Fármacos e Hepatopatias

FÁRMACO	COMENTÁRIO
oxacilina sódica	Monitorar função hepática durante tratamento prolongado, especialmente em crianças, neonatos, idosos, insuficientes renais e uso de altas doses.
paclitaxel	A dose deve ser ajustada de acordo com os níveis de transaminases e bilirrubina.
palmitato de cloranfenicol	Ajustar dose em disfunção hepática. Em recém-nascidos de baixo peso e prematuros pode ocorrer a síndrome cinzenta em decorrência de imaturidade hepática.
paracetamol	É seguro nas doses terapêuticas em doença crônica estável e alcoolismo. A hepatotoxicidade apresenta considerável variação individual. Evitar doses elevadas ou muito freqüentes.
pirazinamida	Hepatopatia crônica: suspender tratamento quando o nível das transaminases ou bilirrubina aumentarem 5 vezes o valor normal. Contra-indicada na insuficiência hepática severa.
poligelina	Cautela na doença hepática crônica.
praziquantel	Pacientes com dano hepático podem apresentar concentrações plasmáticas 2 a 4 vezes maiores que pacientes com função hepática normal. Ajustar esquema posológico.
prednisona	Em disfunção hepática é maior o risco de efeitos adversos.
propiltiouracila	Reduzir dose ou interromper tratamento conforme resultado de monitoração.
rifampicina	Ajustar dose de adulto e criança para 608 mg/kg 2 vezes por semana se nível de bilirrubina sérica acima de 50 micromol/L. Evitar em hepatite aguda ou crônica, alcoolismo e cirrose. Se indispensável, reduzir dose em 30-40%.
sinvastatina	Suspender ou reduzir dose se elevação persistente dos níveis de transaminases hepáticas. Contra-indicada em insuficiência hepática ou elevação persistente dos níveis das transaminases hepáticas 3 vezes acima do limite normal.
succinato de metoprolol	Reduzir dose.
succinato sódico de cloranfenicol	Ajustar dose em disfunção hepática. Em recém-nascidos de baixo peso e prematuros pode ocorrer a síndrome cinzenta em decorrência de imaturidade hepática.
succinato sódico de hidrocortisona	Pode ser necessário ajuste de dose em falência hepática.
sulfadiazina	Alteração no metabolismo hepático pode aumentar risco de toxicidade.
sulfadiazina de prata	Evitar em hepatopatia grave.
sulfato de abacavir	Na hepatopatia leve, adultos: 200mg, por via oral, 2 vezes ao dia, em combinação com outros anti-retrovirais.
sulfato de atazanavir	Ajustar dose na insuficiência hepática moderada sem falha terapêutica prévia: 300mg via oral, 1 vez ao dia. Evitar na insuficiência hepática grave.
sulfato de hidroxicloroquina	Aumento das concentrações sanguíneas da hidroxicloroquina e conseqüente aumento dos riscos de efeitos adversos.
sulfato de morfina	Evitar ou reduzir dose; pode precipitar coma. Sedação excessiva pode ocorrer em cirrose.
sulfato de vimblastina	Ajustar dose na insuficiência hepática. Reduzir dose de vimblastina em 50% quando bilirrubina sérica estiver acima de 3 mg/100 mL.
sulfato de vincristina	Em pacientes com bilirrubina direta de 3 mg/100 mL recomenda-se diminuir a dose em 50%.
teniposídeo	Recomenda-se ajuste de dose na insuficiência hepática.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
tioguanina	Monitorar função hepática. Reduzir dose se houver prejuízo hepático. Descontinuar em hepatite tóxica, estase biliar, icterícia clínica ou diminuição da função hepática. A toxicidade hepática em tratamento de longa duração apresenta-se como doença veno-oclusiva do fígado ou como hipertensão portal.
tiopental sódico	Reduzir dose de indução em doença hepática severa.
valproato de sódio	Não administrar nas doenças hepáticas ou na insuficiência hepática moderada a grave.
varfarina sódica	Evitar em doença hepática grave, especialmente se o tempo de protrombina já estiver prolongado; há aumento do risco de toxicidade e sangramento.
zidovudina	Pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas do fármaco. Recomenda-se diminuir a dose.
zidovudina + lamivudina	Não se recomenda a associação em dose fixa em caso de insuficiência hepática.

APÊNDICE D – FÁRMACOS E NEFROPATIAS

Lenita Wannmacher

A maioria dos fármacos se excreta pelos rins. Como consequência, três aspectos clínicos, dependentes das principais funções renais – filtração glomerular e secreção e reabsorção tubulares – têm repercussão terapêutica:

- *efeito terapêutico no próprio rim* – obtido com fármacos cujo sítio de ação é esse órgão, produzindo modificações em suas funções ou sobre as condições do parênquima renal; a capacidade de o rim concentrar determinados medicamentos favorece a ação terapêutica;
- *excreção renal de fármacos ou substâncias tóxicas exógenas* – afetada na insuficiência renal crônica, pois a deficiente função renal pode interferir nessa etapa farmacocinética, facilitando a ocorrência de níveis séricos tóxicos de fármacos que se excretam em forma inalterada (ex. gentamicina e digoxina) ou como metabólitos ativos (ex. sulfadiazina, alopurinol, nitrofurantoína);
- *nefrotoxicidade* – decorrente do uso de fármacos que alteram diretamente os tecidos renais ou o fazem por meio da modificação do fluxo plasmático renal, com repercussão nociva ao organismo.

Outro aspecto a considerar é a excreção de fármacos em pacientes submetidos a tratamento dialítico; tal excreção pode exigir reposição de dose pós-procedimento para manter o efeito terapêutico, ou a diálise pode ser usada no manejo de intoxicações exógenas.

Em insuficiência renal crônica, quando a depuração da creatinina endógena for inferior a 50 mL/minuto, fármacos com excreção urinária exclusiva ou predominante devem ser evitados ou podem ter seu esquema de administração reajustado, mediante modificação de dose ou de intervalo entre doses. Caso contrário, haverá efeito cumulativo, pois sua meia-vida fica aumentada proporcionalmente ao déficit de função renal.

Nenhum reajuste é necessário para fármacos cuja excreção urinária é de metabólitos inativos ou têm predominante excreção extra-renal (ex. cloranfenicol).

Fármacos nefrotóxicos devem ser preferivelmente evitados, sobretudo em uso concomitante com outros agentes de perfil de risco similar.

Modificações de esquema de administração em insuficiência renal crônica

Os fármacos depurados em forma original ou como metabólitos ativos devem ter seus esquemas terapêuticos modificados. Isso pode ser feito por meio de redução das doses usualmente empregadas, aumento do intervalo entre as administrações ou combinação das duas possibilidades. Quando o risco de toxicidade é muito alto ou há ineficácia em presença de função renal muito baixa, é preferível excluir o uso do fármaco, em vez de reajustar seus esquemas de emprego.

O parâmetro orientador das modificações é a concentração sérica da creatinina (mais rapidamente obtida, mas mais variável sob diferentes condições) ou a depuração da creatinina endógena (mais confiável como parâmetro estimativo).

A depuração da creatinina endógena (DCE) pode ser determinada diretamente em urina de 24 horas ou pelo nível da creatinina sérica, por meio da seguinte equação:

$$\text{DCE (mL/)} \quad \frac{14 \times \text{idade} \times \text{peso}}{\text{Creatinina medida}}$$

Observação: Em mulheres, subtraem-se 15% do valor encontrado acima.

Na prática, se a depuração da creatinina for maior ou igual a 100 mL/minuto, o ajuste não se faz necessário. Sendo inferior a esse valor, faz-se uma estimativa da função renal restante para fazer o ajuste. Em paciente anéfrico, considera-se a depuração da creatinina igual a zero.

Redução de dosagem

Opta-se por menor dose, permanecendo a frequência usual de administração, de modo a manter a concentração sérica do fármaco dentro de limites estreitos, com menores oscilações entre níveis tóxicos e subterapêuticos. Isso é desejável para medicamentos cujo efeito, terapêutico ou tóxico, é proporcional àquela concentração. É reajuste menos comum.

No caso de ser necessária dose de ataque, essa não precisa ser modificada em pacientes com insuficiência renal.

Para cálculo simplificado de ajuste de dose, utiliza-se a seguinte equação:

Dose na insuficiência renal: dose _____

Aumento do intervalo entre administrações

Essa modalidade serve para ajuste de fármacos com ampla margem de segurança e daqueles em que a ação terapêutica ocorre com concentrações efetivas intermitentes.

Levando em conta a concentração de creatinina sérica (Cr sérica), o ajuste de intervalo segue a equação seguinte:

Intervalo na insuficiência renal = Cr sérica x intervalo

Se a DCE for laboratorialmente obtida ou estimada pelo cálculo já descrito, os ajustes correspondem em geral às seguintes categorias:

- DCE entre 50-30 mL/minuto: 75% da dose usual
- DCE entre 30-10 mL/minuto: 50% da dose usual
- DCE inferior a 10 mL/minuto: 25% ou menos da dose usual

O prolongamento do intervalo além de 24 horas pode comprometer a eficácia de alguns fármacos, como os antimicrobianos.

Tanto fórmulas quanto tabelas são aproximações da realidade, objetivando evitar erros grosseiros de administração. Quaisquer modalidades de cálculo produzem resultados similares. Ajustes mais fidedignos e individualizados podem ser feitos a partir da determinação dos níveis plasmáticos de fármacos no paciente que está sendo tratado, bem como pelas observações clínicas dos efeitos conhecidos.

Nefrotoxicidade

Manifesta-se como alterações renais, funcionais ou estruturais, decorrentes da ação de produtos químicos ingeridos, injetados ou inalados que exercem toxicidade seletiva no parênquima renal, seja por aí atingirem alta concentração ou porque o tecido tem características fisiológicas ou bioquímicas que o tornam mais sensível à substância.

As toxinas mais comumente envolvidas no surgimento de nefrotoxicidade são contrastes radiológicos, metais (mercúrio, ouro, lítio etc.), solventes orgânicos (tetracloro de carbono, etilenoglicol, tolueno, tricloroetileno etc.), aminoglicosídeos, anfotericina B, algumas cefalosporinas, vancomicina, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico e antiinflamatórios não-esteróides em uso crônico, anestésicos gerais, antineoplásicos e ciclosporina.

O manejo clínico da nefrotoxicidade passa por medidas preventivas e de contração aos efeitos já instalados. Inicialmente, é preciso atentar para a

A

- Abacavir, 272
 Sulfato de abacavir, **273**, 871
- Abreviações, 12
- Acetazolamida, **770**, 852, 862, 867, 875
- Aciclovir, 266
 Aciclovir sódico, **268**, 875
- Ácido acetilsalicílico, 98, **100**, 113, 122, 605, 657, 852, 862, 867, 875
- Ácido fólico, 495, **497**, 645
- Ácido folínico. *ver* Folinato de cálcio
- Ácido salicílico, 755, **756**, 852
- Ácido valpróico. *ver* Valproato de sódio
- Agentes diagnósticos, 775, 821
- Água para injeção, 473
- AINE. *ver* Antiinflamatórios não-esteróides
- Albendazol, 295, **296**, 852, 867
- Albumina humana, 665
- Alcatrão, 755
- Alcatrão mineral, 757
- Álcool etílico, 323, **324**
- Alfaporactanto, 699, **701**
- Alopurinol, **150**, 867, 875
- Alquilantes, 333
- Amebicida, 304
- Amicacina, 194
 Sulfato de amicacina, **195**, 859, 881
- Aminoácidos, **487**, 867, 876
- Aminoácidos para uso pediátrico, **488**, 867, 876
- Aminoglicosídeos, 194
- Amiodarona, 597, 852
 Cloridrato de amiodarona, **601**, 853, 868, 877
- Amitriptilina, 113, 557
 Cloridrato de amitriptilina, **114**, 853
- Amoxicilina, 172, **173**, 676, 862, 867, 876
- Amoxicilina + clavulanato de potássio, 172, **174**, 862, 867, 876
- Ampicilina, 172
- Ampicilina sódica, **176**, 876
- Anafilaxia, 155
- Analgésicos, 97
- Analgésicos opióides, 107
- Análogo de hormônio hipofisário, 707
- Análogo de hormônios liberadores de gonadotrofina, 395
- Anastrozol, **399**, 852
- Androgênio, 727
- Anestésico local, 749
- Anestésicos
 Anestésicos gerais, 43
 Anestésicos locais, 70
- Anfenicóis, 221
- Anfotericina B, 251, **252**, 320, 852, 876
- Angina, 607
- Anlodipino, 607, 626
 Besilato de anlodipino, **611**, 852, 867

Índice Remissivo

- Ansiolíticos, 576
- Antagonistas do cálcio, 607, 609
- Antiácidos, 671
- Antiagregante plaquetário, 657
- Antialérgicos, 155
 - Antialérgico (uso oftálmico), 767
- Antianêmicos, 645
- Antiarrítmicos, 597
- Antiasmáticos, 691
- Antibacterianos, 171
- Anticoagulantes, 610
- Anticoagulantes e antagonistas, 649
- Anticolinesterásicos, 83
- Anticonvulsivantes, 539
- Antidepressivos e estabilizadores de humor, 555
- Antidiabéticos orais, 713
- Antidiarréico, 680
- Antídotos
 - Específicos, 460
 - Não-específicos, 457
- Antieméticos, 677
- Antiestrógenos, 397
- Antifúngicos, 248
 - Sistêmicos, 251
 - Tópicos, 259
- Antiglaucomatosos, 770
- Anti-helmínticos, 295
- Anti-hipertensivos, 622
- Antiinfectantes, 171
 - Antiinfectantes (uso dermatológico), 749
 - Antiinfectantes (uso oftálmico), 766
- Antiinflamatórios
 - Antiinflamatórios esteróides, 123
 - Antiinflamatório (uso oftálmico), 767
 - Antiinflamatórios não-esteróides, 121
- Antimaláricos, 304
- Antimetabólitos, 347
- Antimoniato de meglumina, 320, **321**, 876
- Antineoplásicos, 333
- Antiparasitários, 295
- Antiparkinsonianos, 567
- Antipiréticos, 97
- Antiprotozoários, 304
- Antipruriginoso, 752
- Antipsicóticos, 571
- Anti-retrovirais, 271
- Anti-reumáticos. *ver* Distúrbios reumatóides
- Anti-secretores, 672
- Anti-sépticos, 323
- Anti-sépticos urinários, 199
- Antitireoidianos, 707
- Antitoxinas de bactérias e vírus, 451
- Antivirais, 266
- Arteméter, 305, **306**

Artesunato, 305
 Artesunato de sódio, **307**, 852
 Asparaginase, **389**, 852
 Atazanavir, 287
 Sulfato de atazanavir, **293**, 871
 Atenolol, 597, **599**, 607, 624, 852, 862, 876
 Atracúrio, 84
 Besilato de atracúrio, **86**, 862
 Atropina, 57, 460, 768
 Sulfato de atropina, 65
 Azatioprina, 137, **138**, 411, 852, 862, 867, 876
 Azitromicina, 206, **208**, 226, 867, 876
 Azul de metileno. *ver* Metiltionínio

B

Beclometasona, 157, 692
 Dipropionato de beclometasona, **694**, 855
 Benzilpenicilina, 172
 Benzilpenicilina benzatina, **178**, 876
 Benzilpenicilina potássica, **179**, 876
 Benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica, 181, 862, 876
 Benznidazol, 319, 320
 Beractanto, 699, 701
 Betabloqueadores, 607, 608
 Betametasona, 124, 699
 Acetato de betametasona, 867
 Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona, 699
 Bicarbonato de sódio, 457, **458**
 Biperideno, 567
 Cloridrato de biperideno, 568
 Lactato de biperideno, 568
 Bleomicina, 371
 Sulfato de bleomicina, **380**, 859
 Bloqueadores Adrenérgicos, 623
 Bloqueadores de canais de cálcio, 626
 Bloqueadores neuromusculares periféricos, 83
 Bloqueio da lactação, 745
 Bupivacaína, 71
 Cloridrato de bupivacaína, **72**, 854, 868
 Cloridrato de bupivacaína + glicose, 74
 Bupropiona, 833
 Cloridrato de bupropiona, **834**, 868, 877

C

Cabergolina, **745**, 852, 867
 Calcitriol, 495, **499**, 853, 862, 867, 876
 Captopril, **613**, 627, 853
 Carbamazepina, 540, **542**, 558, 853, 862, 867
 Carbapenêmicos, 184
 Carbonato de cálcio, 496, **501**, 853, 876
 Carbonato de lítio, 558, **559**, 853, 862, 876
 Carboplatina, **383**, 853, 876

- Cardiopatía isquêmica, 604
- Carvão vegetal ativado, 457, **459**
- Cefalexina, 186
 - Cefalexina sódica, **187**, 867, 876
 - Cloridrato de cefalexina, **187**, 868, 877
- Cefalosporinas, 186
- Cefalotina, 187
- Cefalotina sódica, **188**, 867, 876
- Cefazolina, 187
- Cefazolina sódica, **190**, 876
- Cefotaxima, 187, **191**, 867, 877
- Ceftazidima, 187, **191**, 877
- Ceftriaxona, 187
- Ceftriaxona sódica, **192**, 867
- Ceratolíticos, 755
- Ceratoplásticos, 755
- Cetamina, 50
 - Cloridrato de cetamina, **51**, 854
- Cetoconazol, **259**, 749
- Choque cardiovascular, 634
- Ciclofosfamida, 333, **334**, 853, 862, 877
- Ciclopégico, 768
- Ciclosporina, 411, **412**, 853, 862, 867, 877
- Cipionato de testosterona, 727, **728**, 853, 862, 867, 877
- Ciprofloxacino, 212
 - Cloridrato de ciprofloxacino, **212**, 863, 877
- Cisplatina, 383, **385**, 877
- Citarabina, 347, **348**, 853, 862, 867, 877
- Citrato de clomifeno, **738**, 853, 862, 867
- Cladribina, 348, **350**, 853
- Claritromicina, 207, **209**, 242, 676, 877
- Clindamicina, 216, 305, 316
 - Cloridrato de clindamicina, **217**, 868, 877
 - Fosfato de clindamicina, **217**, 869, 879
- Clofazimina, 242
- Clomifeno. *ver* Citrato de clomifeno
- Clomipramina, 557, 578
 - Cloridrato de clomipramina, **561**, 854
- Clonazepam, 540, **544**, 578, 853
- Clorambucila, 334, **340**, 853, 867
- Cloranfenicol, **221**, 853, 862, 868
 - Palmitato de cloranfenicol, **221**, 858, 864, 871
 - Succinato sódico de cloranfenicol, **221**, 859, 864, 871
- Cloreto de potássio, 473, **476**
- Cloreto de sódio, **477**, 703, 868, 877
- Clorexidina, 323, 749
 - Gliconato de clorexidina, 325
- Cloroquina, 305
 - Difosfato de cloroquina, **310**, 878
 - Sulfato de cloroquina, **310**, 882
- Clorpromazina, 572
 - Cloridrato de clorpromazina, **572**, 854
- Codeína, 109
 - Fosfato de codeína, **111**, 856, 863, 869, 879

Contraceptivos

Hormonais injetáveis, 735

Hormonais orais, 729

Métodos de barreira, 815

Contrastes radiológicos. *ver* Meios de contrasteCorticosteróides. *ver* Antiinflamatórios esteróides**D**Dacarbazina, 334, **342**, 855, 869, 878Dactinomicina, 371, **378**Dapsona, 242, **245**, 855, 863

Daunorrubicina, 371

Cloridrato de daunorrubicina, **371**, 868, 877

Desferroxamina, 461

Mesilato de desferroxamina, 465

Desinfetantes, 323

Dexametasona, 125, **126**, 401, 752, **754**, **767**, 855, 863

Fosfato dissódico de dexametasona, 127

Dexclorfeniramina, 157

Maleato de dexclorfeniramina, **163**, 864, 870, 880

Diafragma, 815

Diagnóstico imunológico, 827

Diálise. *ver* Soluções para diáliseDiatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina, **821**, 878Diazepam, 57, **63**, 540, 578, 855, 869Didanosina, 272, **275**, 855, 878

Dietilcarbamazina, 295

Citrate de dietilcarbamazina, **297**, 853, 877Digoxina, 583, **585**, 878Dinitrato de isossorbida, 607, **614**

Dipirona, 99

Dipirona sódica, **103**, 855, 869, 878

Dispositivo intra-uterino, 809

Distúrbios reumatóides, 137

DIU. *ver* Dispositivo intra-uterino

Diuréticos, 623, 631

Dobutamina, 635

Cloridrato de dobutamina, 636

Docetaxel, 356, **357**, 855, 869

Dopamina, 635

Cloridrato de dopamina, **637**, 854Doxiciclina, **219**, 226, 305Cloridrato de doxiciclina, **219**, 854, 863, 877

Doxorrubicina, 371

Cloridrato de doxorrubicina, **374**, 854, 863, 868**E**Efavirenz, **281**, 869

Enalapril, 584, 609, 627

Maleato de enalapril, **594**, 857, 870, 880

Enxaqueca, 97, 112

Epinefrina, 157, 635

Índice Remissivo

- Cloridrato de epinefrina, 160
- Hemitartarato de epinefrina, 160
- Ergometrina, 740
 - Maleato de ergometrina, **741**, 864, 880
- Eritromicina, 207
 - Estearato de eritromicina, **210**, 869, 878
- Eritropoietina, 645, **646**, 878
- Escabícida, 760
- Espiramicina, 316, **317**, 869
- Espironolactona, 584, **588**, 623, 631, 855, 869, 878
- Esterilizantes, 323
- Estreptomicina, 194
 - Sulfato de estreptomicina, **227**, 859, 865, 882
- Estreptoquinase, 610, **615**, 668, 855, 869
- Estriol, 723, **724**, 855, 863, 869
- Estrogênios conjugados, 722, **723**, 856, 863, 878
- Estrógenos, 722
- Etambutol, 229, 230
 - Cloridrato de etambutol, **231**, 877
- Etinilestradiol + levonorgestrel, 730, **731**, 856, 863
- Etionamida, **232**, 879
- Etoposídeo, 357, **360**, 856, 869, 879
- Expansor volêmico, 666

F

- Fármacos e gravidez, 849
- Fármacos e hepatopatias, 866
- Fármacos e lactação, 861
- Fármacos em crianças, 18
- Fármacos em idosos, 26
- Fármacos e nefropatias, 873
- Fatores de coagulação, 658
 - Fator II de coagulação, 658, **659**
 - Fator IX de coagulação, 658, **663**
 - Fator VIIa de coagulação, 658, **659**
 - Fator VIII de coagulação, 660
 - Fator VIII de coagulação (von Willebrand), 658, **662**
- Fenitoína, 541
- Fenitoína sódica, **546**, 856
- Fenobarbital, 541, **549**, 856, 863, 869, 879
- Fenobarbital sódico, 549
- Fentanila, 56, 108
 - Citrato de fentanila, **58**, 853, 862, 867, 877
- Filariase, 322
- Filgrastim, 400, **404**
- Fitomenadiona, 650, **652**
- Fluconazol, 251, **254**, 856, 863, 879
- Flumazenil, 461, **464**, 869
- Fluoresceína sódica, 775
- Fluoreto de sódio, 497, **506**, 856, 879
- Fluorquinolonas, 211
- Fluoruracila, 347, **352**, 856, 869
- Fluoxetina, 557

Cloridrato de fluoxetina, **565**, 868
 Folinato de cálcio, 137, **139**, 316, 401, 461, 879
 Fosfato de potássio monobásico + fosfato de potássio dibásico, 475
 Fosfato dissódico de betametasona, 869
 Frações do plasma, 665
 Furosemida, 584, **590**, 632, 863, 869, 879

G

Ganciclovir, 267
 Ganciclovir sódico, **269**, 879
 Gentamicina, 194, 766
 Sulfato de gentamicina, **197**, 882
 Giardicida, 304
 Glibenclamida, 714, **717**, 856, 863, 869, 879
 Glicerol, 683
 Gliclazida, 714, **719**, 856, 863, 869, 879
 Gliconato de cálcio, 473, **474**, 879
 Glicopeptídios, 214
 Glicose, 489
 Glutaral, 323, **326**
 Gota, 121

H

Haloperidol, 572, **574**, 863, 869
 Decanoato de haloperidol, **574**, 863, 869
 Halotano, 43, **45**
 Hanseníase, 242
 Helicobacter pylori, 676
 Heparina sódica, 610, **617**, 649, 856, 869, 879
 Hidralazina, 627
 Cloridrato de hidralazina, **628**, 854, 868, 877
 Hidroclorotiazida, 584, **592**, 623, 632, 856, 864, 879
 Hidrocortisona, 125, 157, 692, **752**
 Acetato de hidrocortisona, **752**, 852, 862
 Succinato sódico de hidrocortisona, **135**, 859, 864, 871
 Hidroxicloroquina, 137
 Sulfato de hidroxicloroquina, **148**, 871, 882
 Hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio, **671**, 857, 869, 879
 Hidroxiuréia, 389, **391**, 857, 864
 Hidroxocobalamina, 496, 645
 Cloridrato de hidroxocobalamina, 502
 Hipertensão arterial sistêmica, 622
 Hipno-sedativos, 576
 Hipoclorito de sódio, 323, **327**
 Hipolipemiante, 639
 Hipromelose, 774
 Hormônios sexuais, 722
 Hormônio tireoidiano, 707

I

Ibuprofeno, 99, **104**, 122, 857, 870, 879

Idarrubicina, 371

Cloridrato de idarrubicina, 376, 854, 868, 877

IECA. *ver* Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Ifosfamida, 334, 344, 857

Imipeném + cilastatina sódica, 184, 880

Imunoglobulina

Imunoglobulina anti-d (RH), 444

Imunoglobulina anti-rábica, 446

Imunoglobulina antitetânica, 445

Imunossupressores, 411

Imunoterápicos, 411

Indutores de ovulação, 738

Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleotídeo, 284

Inibidores da enzima conversora da angiotensina, 609, 627

Inibidores da polimerase viral, 266

Inibidores de protease, 286

Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, 272

Inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo, 280

Instruções de uso, 9

Insuficiência cardíaca, 583

Insulinas, 713

Insulina humana NPH, 714, 720, 870, 880

Insulina humana regular, 714, 720, 870, 880

Interações medicamentosas, 30

Intoxicações exógenas, 457

Iodo + iodeto de potássio, 707, 709, 857, 864

Iodopovidona, 323, 328

Ioxitalamato de meglumina + ioxitalamato de sódio, 821, 824

Ipratrópio, 691

Brometo de ipratrópio, 693

Isoflurano, 44, 46, 857

Isoniazida, 229, 233, 880

Isoniazida + rifampicina, 235, 864

Itraconazol, 252, 257, 870

Ivermectina, 295, 299, 864

L

Lactulose, 685, 686

Lamivudina, 272, 276, 857, 880

Laxativos, 682

Leishmaníase, 320

Leuprorrelina, 395, 707

Acetato de leuprorrelina, 395, 852

Levodopa + carbidopa, 567, 569, 870

Levonorgestrel, 730, 733, 870

Levotiroxina, 707

Levotiroxina sódica, 710, 857

Lidocaína, 71, 598, 749

Cloridrato de lidocaína, 75, 854, 868

Cloridrato de lidocaína + glicose, 78

Cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina, 80, 854

Lincosamidas, 216

Lipídios, 490, 870

Loperamida, **681**, 870
 Lopinavir + ritonavir, 286, **287**, 857, 870, 880
 Loratadina, 157, **162**, 864, 870, 880

M

Macrolídeos, 206
 Manitol, **633**, 857, 880
 Mebendazol, 295, **300**, 857, 870
 Medroxiprogesterona, 725, 736
 Acetato de medroxiprogesterona, **726**, 852, 875
 Mefloquina, 305
 Cloridrato de mefloquina, **309**, 854, 863
 Megestrol, 393
 Acetato de megestrol, **394**, 852, 867
 Meios de contraste, 821
 Melfalana, 334, **346**, 857
 Mercaptopurina, 348, **354**, 857, 870, 880
 Mesna, 401, **405**
 Metformina, 715
 Cloridrato de metformina, **716**, 868, 877
 Metildopa, **625**, 880
 Metilprednisolona, 125, 401
 Succinato sódico de metilprednisolona, 131
 Metiltionínio, 460
 Cloreto de metiltionínio, **462**, 862
 Metoclopramida, 677, 864
 Cloridrato de metoclopramida, **678**, 868, 878
 Metoprolol, 585
 Succinato de metoprolol, **596**, 859, 871
 Metotrexato de sódio, 137, **141**, 347, 858, 864, 870, 880
 Metronidazol, **223**, 676, 749, 858, 864, 870, 880
 Miconazol, 259, 750
 Nitrato de miconazol, **261**, 858, 870
 Midazolam, 57
 Cloridrato de midazolam, **60**, 854, 863, 868, 878
 Maleato de midazolam, **60**, 857, 863, 870, 880
 Midriático, 768
 Minerais, 495
 Minociclina, 242
 Cloridrato de minociclina, **243**, 854, 863, 878
 Mononitrato de isossorbida, 607, **620**
 Morfina, 57, 108
 Sulfato de morfina, **67**, 859, 865, 871, 882
 Mucilóide de Psyllium, 683, **684**

N

Naloxona, 109, 461
 Cloridrato de naloxona, **109**, 854
 Nelfinavir, 286
 Mesilato de nelfinavir, **290**, 858
 Neoplasias, 333
 Neostigmina, 85

Índice Remissivo

Metilsulfato de neostigmina, **93**, 880
Nevirapina, 281, **283**, 858, 870, 880
Nicotina, 833, **835**, 880
Nifedipino, 740, **742**, 858, 870
Nistatina, 259, **260**, 750
Nitrato de prata, 766
Nitratos, 607, 608
Nitrito de sódio, 461, **468**
Nitrofurantoina, 199, **200**, 858, 864, 870, 880
Nitroprusseto de sódio, 628, **630**, 870, 880
Noretisterona, 730, **734**, 858, 864
 Enantato de noretisterona + valerato de estradiol, **736**, 855, 869
Nortriptilina, 557
 Cloridrato de nortriptilina, **563**, 854
Nutrição parenteral, 487

O

Ocitocina, 740, **743**, 864
Ofloxacino, 242, **247**, 870, 881
Óleo mineral, 761, **762**
Omeprazol, 672, **675**, 858, 864, 870, 881
Ondansetrona, 401, 678
 Cloridrato de ondansetrona, **402**, 854, 868
Oxacilina sódica, 172, **182**, 864, 870
Óxido nitroso, 44, **47**, 858
Oxigênio, 49

P

Paclitaxel, 356, **362**, 870
Pamidronato, 401
 Pamidronato dissódico, **406**, 858
Pancurônio, 85
 Brometo de pancurônio, **88**, 852, 867, 876
Paracetamol, 98, **106**, 113, 871, 881
Pasta d'água, 756, **758**
Pediculicida, 760
Penicilamina, 461
 Cloridrato de penicilamina, **463**, 878
Penicilinas, 172
Pentamidina, 321
 Isetionato de pentamidina, **264**, 880
Permanganato de potássio, 324, **329**, 750
Permetrina, 760
Peróxido de benzoíla, 756, **758**
Peste, 227
Pilocarpina, 770
 Cloridrato de pilocarpina, 772
Pirazinamida, 229, **238**, 871, 881
Piridostigmina, 85
 Brometo de piridostigmina, **89**, 852, 876
Piridoxina, 496
 Cloridrato de piridoxina, **504**, 855

Pirimetamina, 316, **318**, 858
 Pneumocistose, 262
 Podofilina, 756, **759**
 Poligelina, **666**, 871, 881
 Pralidoxima, 461
 Mesilato de pralidoxima, **466**, 880
 Praziquantel, 296, **301**, 858, 864, 871
 Prednisolona, 125, 401, 411, 692
 Fosfato sódico de prednisolona, **129**, 856, 869
 Prednisona, 125, **133**, 157, 401, 411, 692, 864, 871
 Prescrição de medicamentos, 14
 Preservativo masculino, 815, **817**
 Prilocaina, 72
 Cloridrato de prilocaina + felipressina, **82**, 855
 Primaquina, 305
 Difosfato de primaquina, **263**, 855, 863
 Procinéticos, 677
 Progestógeno, 393, 725
 Prometazina, 157
 Cloridrato de prometazina, **158**, 855, 863, 868
 Propiltiouracila, 708, **712**, 858, 864, 871, 881
 Propofol, 50, **53**, 858
 Propranolol, 113, 598, 607, 708
 Cloridrato de propranolol, **116**, 855, 868
 Protamina, 649
 Cloridrato de protamina, 650
 Protrombina, 659
 Prova tuberculínica, **827**, 859, 881
 Proximetacaina, 765
 Cloridrato de proximetacaina, 765

Q

Quinina, 305
 Dicloridrato de quinina, **314**, 855, 863, 878
 Sulfato de quinina, **314**, 859, 865, 882

R

Ranitidina, 672
 Cloridrato de ranitidina, **673**, 868, 878
 Reações adversas a medicamentos, 34
 Retinol, 496
 Palmitato de retinol, **508**, 858, 881
 Rifampicina, 229, **239**, 242, 871, 881
 Ritonavir, 286, **292**, 859

S

Sais para reidratação oral, 479
 Salbutamol, 692
 Sulfato de salbutamol, **696**, 859
 Saquinavir, 286
 Mesilato de saquinavir, **289**, 858, 870

- Síndrome do desconforto respiratório, 698
Sinvastatina, 606, **621**, 639, 871, 881
Solução de iodo composto, 829
Solução de iodo composto para teste de Schiller, 830
Solução de Ringer + lactato, **480**, 859, 881
Solução de Schiller, 829
Soluções hidreletrolíticas, 473
Soluções para diálise
 Soluções ácida e alcalina para hemodiálise, 841
 Soluções para diálise peritoneal, 841, **842**
Soro Antiaracnídico, 450
Soro Antibotrópico, 448
Soro Antibotrópico-Crotálico, 449
Soro Antibotrópico-Laquétrico, 449
Soro Antibotulínico AB, 451
Soro Antibotulínico E, 451
Soro Anticrotálico, 448
Soro Antidiftérico, 452
Soro Antielápídico, 449
Soro Antiescorpiônico, 449
Soro Antilatrodectus, 450
Soro Antilonômico, 450
Soro Antiloxoscélico, 450
Soro Anti-rábico, 452
Soro Antitetânico, 453
Soros antipeçonhentos, 448
Soros e imunoglobulinas, 443
Soros heterólogos, 446
Substituto da lágrima, 774
Sulfadiazina, 199, **202**, 316, 859, 871, 881
Sulfadiazina de prata, 750, **751**, 859, 864, 871, 881
Sulfametoxazol + trimetoprima, 200, **204**, 881
Sulfassalazina, 137, **146**, 686, 859, 865, 881
Sulfato de bário, 821, **826**
Sulfato de magnésio, 473, **481**, 541, 683, 685, 859, 882
Sulfato ferroso, **509**, 645
Sulfonamídeos, 199
Suxametônio, 84
 Cloreto de suxametônio, **91**, 868

T

- Tabagismo, 833
Tamoxifeno, 397
 Citrato de tamoxifeno, **398**, 853, 862
Teniposídeo, 357, **369**, 859, 871, 882
Tenofovir, 284
 Fumarato de tenofovir desoproxila, **285**, 879
Tensoativos pulmonares, 698
Testosterona. *ver* Cipionato de testosterona
Tetraciclina, 219, 226, 766
 Cloridrato de tetraciclina, 226
Tiabendazol, 296, **302**, 882
Tiamina, 496

Cloridrato de tiamina, **505**, 863, 878
 Palmitato de tiamina, **505**, 864, 881
 Timolol, 770
 Maleato de timolol, **773**, 857
 Tioguanina, 348, **355**, 859, 871, 882
 Tiopental, 50
 Tiopental sódico, **55**, 860, 872, 882
 Tiosulfato de sódio, 461, **469**, 882
 Toxóides, 414
 Toxoplasmose, 315
 Tracoma, 225
 Tricomonicida, 304
 Tripanossomíase, 319
 Trombolíticos, 610, 668
 Tropicamida, 768, **769**, 775
 Tuberculose, 229

V

Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto, 426
 Vacina BCG, **415**, 860
 Vacina conjugada contra meningococo C, 438
 Vacina contra difteria e tétano, 426
 Vacina contra difteria, tétano e coqueluche, 428
 Vacina contra febre amarela., 416
 Vacina contra febre tifóide, 432
 Vacina contra gripe, 433
 Vacina contra hepatite B, 419
 Vacina contra influenza, **433**, 860
 Vacina contra meningococo A e C, 436
 Vacina contra meningococo B e C, **437**, 860
 Vacina contra raiva, **420**, 860
 Vacina contra rubéola, sarampo e caxumba, 429
 Vacina contra sarampo, 423
 Vacina de vírus vivos atenuados de febre amarela, **416**, 860
 Vacina de vírus vivos contra sarampo, **423**, 860, 882
 Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3, **426**, 860
 Vacina oral de rotavírus humano, 440
 Vacinas, 414
 Vacina tetravalente (DTP + HIB), **442**, 865
 Vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche, 428
 Vacina tríplice viral contra sarampo, rubéola e caxumba (SRC), **429**, 860
 Valerato de estradiol + enantato de noretisterona, 736
 Valproato de sódio, 541, **552**, 558, 860, 872
 Vancomicina, 214
 Cloridrato de vancomicina, **215**, 878
 Varfarina sódica, 650, **654**, 860, 865, 872, 882
 Vasodilatadores Diretos, 627
 Verapamil, 599, 607, 626
 Cloridrato de verapamil, **603**, 855, 868
 Vimblastina, 357
 Sulfato de vimblastina, **365**, 859, 871
 Vincristina, 357
 Sulfato de vincristina, **367**, 871

Índice Remissivo

Vitamina A. *ver* Retinol
Vitamina B1. *ver* Tiamina
Vitamina B6. *ver* Piridoxina
Vitamina B12. *ver* Hidroxocobalamina
Vitamina D3. *ver* Calcitriol
Vitamina K3. *ver* Fitomenadiona
Vitaminas, 495

Z

Zidovudina, 273, 278, 860, 872, 882
Zidovudina + lamivudina, 273, 279, 860, 872, 882