

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL 2010

Rename 2010

Brasília, DF – 2010

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL 2010 Rename 2010

2ª edição

Brasília, DF – 2010

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

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL 2010

Rename 2010

2ª edição

Série B. Textos Básicos de Saúde

Brasília, DF – 2010

Série B. Textos Básicos de Saúde

Tiragem: 2ª edição – 2010 – 60.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Esplanada 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:

Luciane Cruz Lopes – Ministério da Saúde –

Departamento de Assistência Farmacêutica e

Insumos Estratégicos/SCTIE/MS

Comissão técnica executiva:

Departamento de Assistência Farmacêutica e

Insumos Estratégicos/SCTIE/MS:

Luciane Cruz Lopes

Herbênio Elias Pereira

CIM – CESUMAR – Maringá – PR:

José Gilberto Pereira

CRIA – UNISO:

Silvio Barberato Filho

CEBRIM – CFF – Conselho Federal de

Farmacêutica:

Rogério Hoefler

ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública/

Fiocruz:

Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro

GPUIM – UFC:

Miriam Parente Monteiro

SAS:

Jardel Corrêa de Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais:

Dra. Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

CIM-RS/UFRGS (Universidade Federal do Rio

Grande do Sul):

Isabela Heineck

Universidade Federal de Santa Catarina:

Miriam de Barcellos Falkenberg

Universidade do Estado da Bahia:

Rosa Martins

Revisão técnica – Subcomissão Editorial:

Luciane Cruz Lopes – Coordenação

Herbênio Elias Pereira

Isabela Heineck

Jardel Corrêa de Oliveira

José Gilberto Pereira

José Ruben de Alcântara Bonfim

Maria Irani Coito

Miriam de Barcellos Falkenberg

Rogério Hoefler

Rosa Martins

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Colaboração:

CEBRIM – CFF (Centro Brasileiro de

Informação sobre Medicamentos – Conselho

Federal de Farmácia):

Carlos Cezar Flores Vidotti

Emília Vitória da Silva

CIM-CESUMAR (Centro de informações –

Centro Universitário de Maringá):

Larissa Niro

Maurício Fábio Gomes

Rogério Aparecido Minini dos Santos

CRIA-UNISO (Centro de Referência e

Informação sobre Antibióticos – Universidade

de Sorocaba):

Andressa Zavattini Colombo Marcondes

Fernando de Sá Del Fiol

Livia Luize Marengo

Maria Inês de Toledo

Simone Sena Farina

DECIT (Departamento de Ciência e

Tecnologia):

Marcus Tolentino

ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública/

Fiocruz:

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Elaine Silva Miranda

Fernando Genovez de Avelar

Gabriela Costa Chaves

Isabella Campagnuci Knust

Leticia Figueira Freitas

Paula Pimenta de Souza

Rachel Magarinos-Torres

Tatiana Aragão Figueiredo

Vera Lúcia Edais Pepe

GPUIM – UFC (Grupo de Prevenção ao Uso

Indevido de Medicamentos – Universidade

Federal do Ceará):

Ana Cláudia de Brito Passos

Ângela Maria de Souza Ponciano Eudiana

Vale Francelino

Helena Lutécia Luna Coelho

Marta Maria de França Fonteles

Paulo Sérgio Dourado Arrais

UFAM (Universidade Federal do Amazonas):

Tais Freire Galvão

UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais):

Orozimbo Henriques Campos Neto

UnB (Universidade de Brasília):

Celeste Aida Nogueira Silveira

Felipe Ferreira

Janaina Lopes Domingos

Julia Silva Valério Diniz

Leopoldo Luiz Santos-Neto

Patrícia Medeiros de Souza

Tatiana de Sá Lowande

UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande

do Sul):

Aline Lins Camargo

César Augusto Braum

Fabiana Wahl Hennigen

Lenita Wannmacher

Luciana dos Santos

Maria Isabel Fischer

Thais Furtado de Souza

UFSC (Universidade Federal de Santa

Catarina):

Beatriz Garcia Mendes

Júlia Salvan da Rosa

Karen Luise Lang

Vanessa Rocha Machado

Capa e Projeto Gráfico:

All Type Assessoria editorial Ltda.

Normalização:

Editora MS:

Delano de Aquino Silva

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 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

1135 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

ISBN 978-85-334-1736-6)

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

CDU 615.3

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2010/0531

Titulos para indexação:

Em inglês: Therapeutic national formulary

Em espanhol: Formulario terapéutico nacional

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL E A CONSTRUÇÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL	9
INSTRUÇÕES DE USO	13
PARTE I – CAPÍTULOS GERAIS: TEMAS EM FARMACOTERAPIA.	21
Prescrição de medicamentos.	22
Medicamentos em crianças	30
Medicamentos em idosos.	41
Interações de medicamentos	45
Reações adversas a medicamentos	51
PARTE II – CAPÍTULOS INTRODUTÓRIOS: SEÇÕES A, B, C.	57
SEÇÃO A – MEDICAMENTOS USADOS EM MANIFESTAÇÕES GERAIS DE DOENÇAS	59
1 Anestésicos e adjuvantes.	63
2 Analgésicos, antipiréticos e medicamentos para alívio de enxaqueca	79
3 Anti-inflamatórios e medicamentos utilizados no tratamento da gota.	95
4 Antialérgicos e medicamentos usados em anafilaxia	109
5 Anti-infectantes	115
6 Medicamentos utilizados no manejo das neoplasias	165
7 Imunossuppressores e imunoterápicos.	179
8 Medicamentos e antídotos usados em intoxicações exógenas	193
9 Soluções intravenosas para reposição hidreletrolítica e correção do equilíbrio ácido-básico.	201
10 Agentes empregados em nutrição parenteral.	205
11 Substâncias minerais.	211
12 Vitaminas	217
SEÇÃO B – MEDICAMENTOS USADOS EM DOENÇAS DE ÓRGÃOS E SISTEMAS ORGÂNICOS	221
13 Medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central e periférico	225
14 Medicamentos que atuam sobre o sistema cardiovascular e renal.	243
15 Medicamentos que atuam sobre o sangue	263
16 Medicamentos que atuam sobre o sistema digestivo	275
17 Medicamentos que atuam sobre o sistema respiratório	283
18 Medicamentos que atuam sobre os sistemas endócrino e reprodutor	295
19 Medicamentos utilizados no tratamento/prevenção da osteoporose	313

20	Medicamentos tópicos usados em pele, mucosas e fâneros	317
21	Medicamentos tópicos usados no sistema ocular.	325

**SEÇÃO C – OUTROS MEDICAMENTOS E PRODUTOS
PARA A SAÚDE 329**

22	Dispositivo intrauterino	333
23	Métodos de barreira	337
24	Agentes diagnósticos	341
25	Produtos para o tratamento do tabagismo	345
26	Soluções para diálise	349

**PARTE III – MONOGRAFIAS DOS PRODUTOS EM
ORDEM ALFABÉTICA. 353**

PARTE IV – APÊNDICES 1069

Apêndice A – Fármacos e Gravidez	1071
Apêndice B – Fármacos e Lactação	1086
Apêndice C – Fármacos e Hepatopatias	1092
Apêndice D – Fármacos e Nefropatias.	1100

ÍNDICE REMISSIVO 1115

APRESENTAÇÃO

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) está na sétima edição (Portaria GM 1.044, de 5 de maio de 2010; DOU no 85, de 6 de maio de 2010). A Rename 2010 é o resultado do trabalho da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Comare), constituída por representantes de entidades da área da saúde coordenada pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).

Os critérios adotados para a seleção dos medicamentos da Rename fundamentaram-se no conceito internacional de medicamentos essenciais e no paradigma de condutas baseadas em evidências. Quer dizer, foram considerados aqueles com comprovada eficácia, definida segurança, conveniência posológica, disponibilidade no mercado e menor custo, que atendem a quadros epidemiológicos prevalentes no país e prioridades de saúde pública, respeitando as indicações dos Programas do Ministério.

Membros da Comare e integrantes de Centros de Informação de Medicamentos (CIM) foram convidados a compor uma subcomissão da Comare, responsável pela elaboração do Formulário Terapêutico Nacional (FTN).

O FTN contém informações científicas, isentas de conflitos de interesse e com base em evidências, sobre os fármacos constantes da Rename 2010, visando subsidiar profissionais de saúde para a prescrição, dispensação e uso dos medicamentos indispensáveis à nosologia prevalente. A estrutura do FTN favorece a consulta de forma rápida e objetiva, adequada ao cotidiano dos serviços de saúde. O primeiro Formulário Terapêutico Nacional, de 2008, se referia à Rename 2006, descompassado agora corrigido, pois o FTN 2010 tem por base a Rename vigente.

Este formulário está dividido em quatro partes: I – capítulos gerais, II – seções com os capítulos introdutórios, III – monografias dos medicamentos essenciais e IV – apêndices. As monografias dos medicamentos essenciais, e suas respectivas apresentações, referem-se aos fármacos constantes da Rename 2010.

O Formulário Terapêutico Nacional está disponível na página do Ministério da Saúde (<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN.pdf>).

Esta edição é fruto do esforço coletivo de profissionais que se dedicam à saúde pública. Além disso, é mais um produto da decisão técnico-política do Ministério da Saúde dirigida à promoção do uso racional de medicamentos.

O grande desafio, neste momento, é garantir ampla difusão da Rename 2010 e deste Formulário para toda a gestão pública de saúde (federal, estaduais e especialmente municipais), pois pretende-se que estes documentos orientem a prática de saúde.

Ademais, almeja-se que a Rename 2010 e o FTN 2010 propiciem interação com as iniciativas de edição de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, cadernos e guias da atenção básica pelos gestores do SUS, e também com aqueles desenvolvidos por entidades profissionais e de sociedades científicas.

Departamento de Assistência Farmacêutica

Formulário Terapêutico Nacional e a Construção da Assistência Farmacêutica no Brasil

Luciane Cruz Lopes

Em 1998 foi criada a Política Nacional de Medicamentos no Brasil (PNM), com a intenção de ampliar a oferta de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade, promovendo o seu uso racional e aumentando o acesso da população àqueles considerados indispensáveis. Uma das quatro prioridades da PNM é revisar permanentemente a *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)*, com base nas prioridades nacionais de saúde tendo em conta eficácia terapêutica, segurança, comodidade e custo¹.

Os medicamentos essenciais constituem um dos principais instrumentos para a realização de efetiva política de medicamentos, e são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aqueles que servem para satisfazer às necessidades de atenção à saúde da maioria da população².

A Rename 2010 e suas edições anteriores foram elaboradas pela Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Rename (Comare) atendendo recomendações da OMS. Assim, todos os medicamentos considerados básicos e indispensáveis para atender à maioria dos problemas de saúde da população são parte integrante da Rename 2010. Usados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e mesmo fora dele, servem como base para a aquisição, prescrição e dispensação de medicamentos no setor público, bem como de orientação para a elaboração de listas estaduais e municipais de medicamentos essenciais. A Rename 2010 contém 343 fármacos, oito produtos correspondentes a fármacos, 33 imunoterápicos, designados por 372 denominações comuns brasileiras, contidos em 574 apresentações farmacêuticas³.

A existência de uma política nacional de medicamentos é considerada, pela OMS, importante instrumento para a Assistência Farmacêutica e para toda a política de saúde. Trabalhar com o conceito de medicamento essencial e uma lista de medicamentos essenciais selecionados por critérios com base em provas científicas faz parte das dez recomendações que melhoram o uso de medicamentos em países em desenvolvimento⁴. Em verdade, políticas de medicamentos essenciais promovem disponibilidade, acesso, qualidade e uso racional de medicamentos, garantindo a sustentação do próprio desenvolvimento da política, e a chave para isso está na cuidadosa seleção de medicamentos essenciais⁵.

Portanto, o desenvolvimento da PNM foi responsável por avanços na política de saúde, sobretudo no que se refere à reorientação da assistência farmacêutica no país. Em maio de 2004, o Conselho Nacional de Saúde aprovou a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) e esta passou a ter importância relevante para o atendimento no SUS. Segundo a PNAF, a Assistência Farmacêutica é definida como o:

*..conjunto de ações desenvolvidas pelo farmacêutico, e outros profissionais de saúde, voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto no nível individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e o seu uso racional. Envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população..*⁶

Compete ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, a formulação e coordenação da gestão da PNAF; desenvolver cooperação para o aperfeiçoamento da capacidade gerencial e operacional de Estados e Municípios bem como normatizar, organizar, promover e coordenar a aquisição e distribuição de insumos estratégicos para a saúde e a Assistência Farmacêutica, nos diferentes níveis de atenção a saúde, entre outros⁷.

Com o foco no acesso a medicamentos, o DAF nos últimos anos acompanha a organização e o desenvolvimento da Assistência Farmacêutica no SUS, por meio de providências administrativas. Uma delas foi a ampliação do financiamento para aquisição e distribuição de medicamentos para a atenção básica. As Portarias GM 3.237/2007 e GM 2.982/2009 contêm as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, com base na RENAME vigente, o que significa que este documento passa também a constituir-se lista de pacto no SUS, quanto ao componente básico, além de instrumento orientador da construção das listas locais^{8,9}.

Não obstante esses avanços técnico-administrativos, a Assistência Farmacêutica ainda apresenta muitos problemas a serem superados. Por exemplo, estrutura e gestão insuficientes, ausência de informações ou informações não confiáveis, difícil atendimento da demanda gerada por estados e municípios e de manutenção precária de estoques dos medicamentos, dificultando, assim, o acesso. Organizar um serviço nacional de tamanha envergadura exige grande esforço, preparação técnica e determinação. Para que prescritores, dispensadores, administradores, com a colaboração de usuários de medicamentos, possam atuar efetivamente na promoção do uso racional de medicamentos, muitas atividades, projetos e programas devem ser desenvolvidos^{7,10-12}.

Alguns dados permitem entender os problemas enfrentados pela Assistência Farmacêutica em um país em desenvolvimento. Em 2009 havia 66.524 apresentações comerciais, correspondentes a 8.000 marcas de medicamentos para 2.000 princípios ativos e, até junho de 2009, a Anvisa tinha registrado 403 produtos biológicos, 200 homeopáticos, 512 fitoterápicos, 7.952 medicamentos similares, 1.457 medicamentos novos e 2.730 medicamentos genéricos¹³. Nesse cenário, crescem-se problemas complexos que podem se resumir principalmente em administrar ações judiciais relacionadas a solicitação de medicamentos, elaboração de listas municipais e estaduais sem os rigorosos critérios estabelecidos pela OMS, além da medicalização da saúde.

Utilizados de maneira inadequada tornam-se importante problema de saúde pública, gerando consequências econômicas e sanitárias. Vale citar aumento do custo do tratamento de determinada doença; exposição da população a reações adversas; perda de sua eficácia; resistência de microrganismos principalmente a antibióticos; dependência química e psicológica; risco de aumento de infecções e intoxicações farmacológicas. Dados provenientes de Centros de Informação e Assistência Toxicológicas relativos a 2007 e 2008 mostram que em 30% dos registros, produtos farmacêuticos são o principal agente envolvido¹⁴. Dado provenientes do sítio eletrônico do Centro de Informações Toxicológicas (CIT/SC) entre os anos de 1994 a 2006, verificam-se registrados 14.312 casos de intoxicação por medicamentos, dos quais 1.335 (9,3%) foram provocadas por erro de medicação. Destes, 1.071 (80%) casos ocorreram por erro de administração e 264 casos devido à prescrição médica inadequada e consequentemente dispensação e administração inadequada¹⁵.

Desta forma, várias circunstâncias podem levar a um quadro de intoxicação por medicamentos: acidentes, tentativas de autoextermínio, tentativa de aborto,

automedicação, erro de administração, prescrição médica inadequada e abuso, entre outras.

Os medicamentos têm características definidas na prática de saúde e são reconhecidos como meio eficaz para diagnosticar e/ou enfrentar doenças e promover a saúde, sendo seu uso consolidado pelo resultado histórico de seu emprego no tratamento de numerosas enfermidades¹⁶. No entanto, a multiplicidade de produtos farmacêuticos disponíveis, a frequência de novas descobertas farmacológicas, as pressões exercidas pela indústria farmacêutica, pela mídia e por pacientes tornam difícil aos profissionais de saúde manterem-se atualizados e procederem de forma prudente quanto à escolha do melhor tratamento. Tal processo traz implicações que oneram indivíduos, instituições e os serviços de saúde. A informação fidedigna e isenta sobre medicamentos e a educação de seus usuários faz parte das intervenções recomendadas pela OMS para a promoção do uso racional¹⁷.

A qualidade da informação é tão importante quanto a do medicamento. Atualmente, não há falta de informação e sim de habilidade para selecionar aquela que é útil, imparcial e confiável. Existem diferenças importantes entre publicidade de produtos com interesses comerciais e difusão de informações científicas com base em evidências. Desta forma, além de saber selecionar o material de qualidade, o profissional de saúde deve ter suficiente conhecimento de inglês e espanhol para utilizar convenientemente fontes importantes de informações.

As informações prestadas sobre medicamentos e tratamentos devem ser precisas, atualizadas, obtidas de fontes independentes, em linguagem de fácil compreensão a todos os profissionais de saúde e aos usuários com o propósito de aumentar a efetividade do tratamento e a adesão, permitindo fácil prescrição, dispensação, uso e acompanhamento.

Praticamente todos os países com política nacional de uso de medicamentos possuem um formulário terapêutico. Alguns são respeitados em todo lugar e podem ser facilmente consultados. Destaca-se o WHO Model Formulary (WMF), lançado em 2002, atualizado em 2004, 2006 e 2008, tendo sido recém-lançado o WHO Model Formulary for Children (WMFC) em março 2010. O principal propósito do WMF é prover informação geral e específica sobre o que consta na lista de medicamentos essenciais da OMS.

Outro importante formulário é o British National Formulary (BNF), criado nos anos 1960 e no número 60 (setembro de 2010), além do British National Formulary for Children (BNFc), lançado há poucos anos. Alguns países latino-americanos já produzem seus formulários e os atualizam periodicamente: é o caso da Chile (1967), Argentina (1977), Cuba (1987) e Peru, entre outros.

Em 2008, pela primeira vez no país, surgiu o Formulário Terapêutico Nacional, elaborado com base na Rename 2006. Neste momento, 2010, ocorre sua primeira atualização. Elaborado por uma subcomissão da Comare, formada principalmente por membros representantes de CIM (centro de informações de medicamentos), o FTN do Brasil utilizou-se das melhores fontes científicas para a sistematização das informações nele contidas. Com o propósito de orientar prescritores e demais profissionais do cuidado à saúde, no exercício profissional no tocante à utilização racional dos medicamentos, o FTN contém informações precisas e objetivas sobre indicações terapêuticas, contraindicações, precauções, efeitos adversos, interações, esquemas e cuidados de administração, orientação ao paciente, formas e apresentações disponíveis comercialmente, além de aspectos farmacêuticos dos medicamentos selecionados.

Entende-se que a Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estabeleceram fortes estratégias para permitir o acesso e uso racional de medicamentos a todos os cidadãos.

Cabe aos profissionais de saúde apropriar-se das informações aqui dispostas para, com responsabilidade e compromisso não só atenderem melhor aos pacientes como tornarem-se agentes da política de uso racional de medicamentos.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, DF. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998. n. 215.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Report on the 12th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*. Geneva, 2002. (Technical Report Series, n. 914).
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 250 p. (Serie B. Textos Básicos de Saúde).
4. LAING, R.; HOGERZEIL, H. V.; ROSS-DEGNAN, D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy and Planning*, Oxford, Inglaterra, v. 16, p. 13-20, 2001.
5. WANNMACHER, L. Medicamentos essenciais: vantagens de trabalhar com este contexto. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. Brasília, v. 3, n. 2, jan. 2006.
6. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 338, maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, Brasília, *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 maio 2004. Seção I, n. 96.
7. BRASIL. Ministério da Saúde; Organização Pan-Americana de Saúde; Organização Mundial de Saúde. *Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil: Estrutura, Processo e Resultados*. Brasília, 2005.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.237, de 24 de dezembro de 2007. Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 dez. 2007.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.982, de 26 de novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 nov. 2009.
10. MARÍN, N; LUIZA, V. L.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; SANTOS, S. M. (Orgs.). *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003.
11. BRASIL. Ministério da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde. *Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil*. Brasília, 2005. (Série técnica medicamentos e outros insumos essenciais para a Saúde).
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. *Nota técnica conjunta: qualificação da assistência farmacêutica*, de 20 de janeiro de 2008. Brasília, DF, 2008.
13. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Agência Nacional de Vigilância de Medicamentos*. Brasília, ©2005-2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>.
14. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TOXICO FARMACOLÓGICAS. *Sinitox divulga novos dados de intoxicação humana*. [S.l.], 2009. Disponível em: <[http:// ambiente.domeio.com/2009/06/15/sinitox-divulga-novos-dados-de-intoxicacao-humana](http://ambiente.domeio.com/2009/06/15/sinitox-divulga-novos-dados-de-intoxicacao-humana)>. Acesso em: 29 out. 2010.
15. CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS. *Estatísticas anuais*. Florianópolis, [2009]. Disponível em: <http://www.cit.sc.gov.br/index.php?p=estatisticas_anuais>. Acesso em: 29 out. 2010.
16. PONTES JUNIOR, D. M. *A seleção de medicamentos para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos*. Rio de Janeiro: s.n., 2007. xv, 128 p. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2007.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Promoting rational use of medicines: core components. *WHO Policy Perspectives on Medicines*. [S.l.], n. 5; Sep. 2002. 6p.

Instruções de uso

As Partes

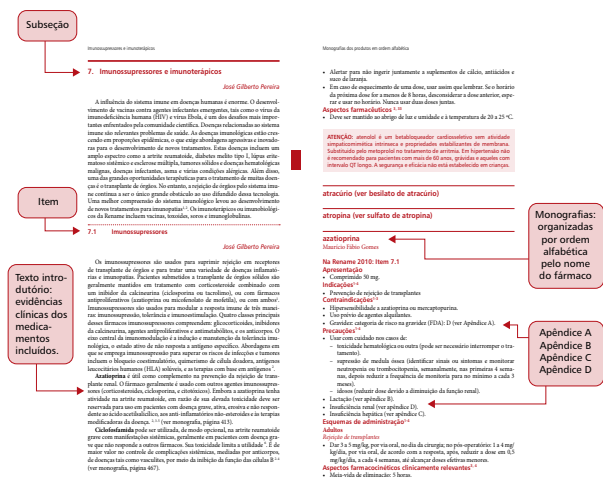
Este Formulário está dividido em quatro partes: capítulos gerais, capítulos introdutórios (seções A, B e C), monografias e apêndices.

Os Capítulos Gerais, contidos na Parte I, incluem textos referentes a temas gerais de farmacoterapia que tratam de prescrição de medicamentos, uso de medicamentos em crianças e idosos, interações de medicamentos e reações adversas.

Na Parte II, encontram-se as Seções contendo texto introdutório às monografias que discute as provas clínicas que justificaram as inclusões dos medicamentos na RENAME e, portanto, naquele grupo farmacológico. Assim, a Seção A inclui medicamentos usados em manifestações gerais de doenças, a Seção B os medicamentos usados em doenças de órgãos e sistemas orgânicos e a Seção C compreende outros medicamentos e produtos para a saúde.

As Monografias dos medicamentos constantes na RENAME estão contidas na Parte III, em ordem alfabética, considerando-se itens relevantes para a adequada prescrição.

Finalmente, na Parte IV, 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 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 elevado crédito, como estudos com adequado método científico, as bases de dados Clinical Evidence, Biblioteca Cochrane e outras publicações internacionais de medicamentos. As referências das fontes empregadas na elaboração dos capítulos gerais e dos apêndices foram dispostas no fim dos respectivos textos. As referências dos capítulos introdutórios das Seções A, B e C bem como das monografias foram

agrupadas no fim de cada uma das Partes. Nas monografias considerou-se bibliografia básica composta de oito fontes terciárias (livros e bases de dados). Em alguns casos, a bibliografia básica foi acrescida de outras fontes científicas; todas as fontes citadas nas monografias estão alocadas ao final da Parte III do Formulário, iniciando-se com as oito fontes básicas.

Provas referentes aos medicamentos selecionados

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

A conduta com base em provas intensifica benefícios e reduz riscos e custos, características do modelo de uso racional de medicamentos. Constitui-se, pois, em estratégia que visa a promoção deste uso por todos os profissionais da saúde e pelos consumidores. Por isso todo o empenho deve ser voltado para selecionar a melhor evidência disponível capaz de melhorar a saúde individual e a coletiva, fornecendo condições que permitam sua incorporação à prática diária.

Monografias

As monografias contêm informações sucintas, objetivas e relevantes para auxiliar a prescrição, dispensação e uso racional de medicamentos. Destacaram-se em cada item somente as informações cuja pertinência clínica fosse importante na sua utilização habitual, considerando indicações, contraindicações, precauções, efeitos adversos, interações medicamentosas, armazenamento e orientações específicas dirigidas a profissionais da saúde e pacientes. O nome dos fármacos seguiu a Denominação Comum Brasileira (DCB) em versão atualizada de 2010. Especificamente quanto a imunobiológicos, a designação de algumas vacinas não consta na DCB.

As apresentações são as constantes na Rename. Dependendo da natureza do uso (indicações, formas farmacêuticas etc), foram elaboradas mais de uma monografia para o mesmo fármaco.

Em algumas monografias há 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 dispostas as apresentação constantes na Rename 2010.
INDICAÇÕES – selecionadas preferentemente as que tem prova de nível 1 com grau de recomendação A.
CONTRAINDICAÇÕES – foram apresentadas as contraindicações absolutas.
PRECAUÇÕES – incluem as contraindicações relativas e informações referentes a grupos de risco.
ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO – tratados por indicação e faixa etária, considerando as apresentações da Rename 2010. Indicaram-se doses e vias de administração e, em alguns casos, o modo de administração (por exemplo, infusão lenta etc.).
ASPECTOS FARMOCOCINÉTICOS CLINICAMENTE RELEVANTES (justificação para a prescrição) – aspectos relacionados com a 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 e mais graves, agrupados por sistemas.
INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS – consideraram-se efeitos sinérgicos ou antagônicos, incluindo interações contraindicadas, graves e moderadas.
ORIENTAÇÕES AOS PACIENTES – foram destacadas as informações sobre uso do medicamento que os profissionais de saúde devem comunicar ao paciente.
ASPECTOS FARMACÊUTICOS – informações sobre conservação, transporte, preparo, incompatibilidades – orientação aos profissionais quanto a preparação e particularidades das formas farmacêuticas.

Como encontrar um fármaco

Os fármacos podem ser encontrados pelo índice, em ordem alfabética. Por exemplo, acetato de hidrocortisona ou hidrocortisona. As monografias, na Parte III, estão dispostas também em ordem alfabética.

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

Procurar a Seção:

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

E então a subseção:

13 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Por fim o grupo farmacológico:

13.1 Anticonvulsivantes

Carbamazepina

Nos grupos farmacológicos, dispostos nos capítulos introdutórios da Parte II, serão mencionados os fármacos daquele grupo incluídos na Rename 2010. Ao final do texto sobre cada fármaco remete-se para a página da monografia correspondente (ver monografia, página 445).

Apêndices

Foram incluídos quatro apêndices que se referem a cuidados e manejos envolvidos no uso de fármacos em gravidez (Apêndice A), lactação (Apêndice

ce B), hepatopatias (Apêndice C) e nefropatias (Apêndice D). As informações contidas complementam aquelas das monografias. Ou seja, a chamada para o apêndice indica que o leitor poderá encontrar uma explicação detalhada. Não se recomenda a consulta aos Apêndices sem prévia leitura da monografia.

Abreviaturas, siglas e unidades de medida

O quadro 2 apresenta o significado de abreviaturas, siglas e unidades citadas nos capítulos e monografias do FTN.

Quadro 2. Abreviaturas, siglas e unidades de medida

SIGLAS/ ABREVIATURAS/ UNIDADES DE MEDIDA	SIGNIFICADO
ABC	abacavir
ABS	acrilonitrila, butadieno, estireno
ADEC	Australian Drug Evaluation Committee
AE	atividade específica
Aids	síndrome da imunodeficiência adquirida
AINE	anti-inflamatório não-esteróide
ALT	alanina aminotransferase
APD	diálise peritoneal automatizada
ARV	antirretroviral
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	aspartato aminotransferase
ATV	atazanavir
ATVr	atazanavir + ritonavir
AUC	área sob a curva
AV	atrioventricular
AZT	zidovudina
BAP	bleomicina, doxorubicina, cisplatina
BCG	bacilo Calmette-Guérin
BEAM	carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalana
°C	grau celsius (centígrado)
CAP	ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina
CAPD	diálise peritoneal ambulatorial continuada
CAT	ciclofosfamida, topotecano, citarabina
CAV	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina
CD3	complexo proteico 3 (<i>cluster of differentiation 3</i> , em inglês)
CD4	grupos de diferenciação 4 (<i>cluster of differentiation 4</i> , em inglês), é uma molécula que se expressa na superfície de algumas células T
CEV	carboplatina, epirrubina, etoposídeo
CK	creatina quinase
CMF	ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila
CMV	citomegalovírus
CO ₂	gás carbônico
CODOX-M	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato em altas doses, metotrexato intratecal

SIGLAS/ ABREVIATURAS/ UNIDADES DE MEDIDA	SIGNIFICADO
COMT	catecol-O-metiltransferase
COP-BLAM	ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina, doxorubicina e procarbazona
COX-1	enzima ciclo-oxigenase 1
COX-2	enzima ciclo-oxigenase 2
CTL	contagem total de linfócitos
CYP2D6	isoenzima 2D6, membro do complexo citocromo P450
CYP3A4	isoenzima 3A4, membro do complexo citocromo P450
DAT	citarabina, daunorubicina, tioguanina
DCE	depuração da creatinina endógena
ddl	didanosina
DI	doxorubicina, ifosfamida
DIME	dexametasona, ifosfamida, epirubicina
dL	decilitro
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DST	doença sexualmente transmissível
DT	difteria e tétano
DTP + HiB	difteria, tétano, pertussis (coqueluche) e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (vacina tetravalente)
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECF	epirubicina, cisplatina, fluoruracila
ECG	eletrocardiograma
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EFZ	efavirenz
EMA	etoposídeo, metotrexato, actinomicina
ESHAP	etoposídeo, metilprednisolona, cisplatina, citarabina
FDA	Food and Drug Administration
FG	filtração glomerular
FiO ₂	fração de oxigênio inspirado
FN	Formulário Nacional
g	grama
g/dL	grama por decilitro
G1P1[8]	código de um sorotipo utilizado na produção de vacinas contra rotavírus
G6PD	glicose-6-fosfato desidrogenase
GABA	ácido gama-aminobutírico
GAMA- GT	gama-glutamyltransferase
G-CSF	fator estimulante de colônias de granulócitos
h	hora
H	isoniazida
HAART	tratamento antirretroviral de alta atividade
HBV	vírus da hepatite B
HCV	vírus da hepatite C

SIGLAS/ ABREVIATURAS/ UNIDADES DE MEDIDA	SIGNIFICADO
HDL	lipoproteínas de alta densidade
HiperVAD	ciclofosfamida, mesna, vincristina, doxorrubicina, dexametasona
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HIV/HCV	indivíduos HIV positivos coinfectados com o vírus da hepatite C
HMGCoA	hidroximetilglutarilcoenzima A
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HPMC	hidroxipropilmetilcelulose
HPV	papilomavírus humano
HR	receptor de hormônio
HTLV 1	vírus pertencente a família <i>Retroviridae</i> , a mesma do HIV (<i>Human T lymphotropic virus type 1</i>)
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICE	ifosfamida, carboplatina, etoposídeo
IE	ifosfamida, etoposídeo
IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
IFG	índice de filtração glomerular
IMAO	inibidor de monoamina oxidase
IP	inibidor de protease
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
ISRS	inibidor seletivo de recaptção de serotonina
IVAC	ifosfamida com mesna, etoposídeo, citarabina em altas doses, metotrexato intratecal
kg	quilograma
L	litro
LDL	lipoproteínas de baixa densidade
L/kg/h	litro por quilograma por hora
LPV	lopinavir
LPV/r	lopinavir + ritonavir
LSA2L2	ciclofosfamida, metotrexato intratecal, vincristina, daunorrubicina, prednisona, citarabina, asparaginase, tioguanina, carmustina e hidroxiureia
LSN	limite superior normal
m ²	metro quadrado
MACOP-B	doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, bleomicina, em associação com sulfametoxazol-trimetoprima e prednisona
MADDOC	mecloretamina, doxorrubicina, cisplatina, dacarbazina, vincristina, ciclofosfamida
MAID	mesna e ifosfamida, doxorrubicina, dacarbazina
MAO	monoamina oxidase
MencC	vacina conjugada contra meningococo C
mEq	miliequivalente-grama
MEq/L	miliequivalente-grama por litro
mg	miligrama

SIGLAS/ ABREVIATURAS/ UNIDADES DE MEDIDA	SIGNIFICADO
MIME	mitoguazona, ifosfamida, metotrexato, etoposídeo
min	minuto
mL	mililitro
mm ³	milímetro cúbico
mmol	milimol
MOPP	mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona
MOPP/ABV	mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona/ doxorrubicina, bleomicina e vimblastina
MVAC	vimblastina, metotrexato, doxorrubicina, cisplatina
ng	nanograma
NPT	nutrição parenteral total
NVP	nevirapina
NNT	número necessário para tratar
O ₂	oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
P450	citocromo P450
PA	pressão arterial
PaO ₂	pressão arterial de oxigênio
PCP	pneumonia por <i>Pneumocystis</i>
PEBA	cisplatina, etoposídeo, bleomicina, doxorrubicina
pH	potencial hidrogeniônico
PPD	derivado proteico purificado
PSA	antígeno prostático específico
PVB	cisplatina, vimblastina, bleomicina
PVC	cloreto de polivinila
PVP	cisplatina, etoposídeo
QT	intervalo no eletrocardiograma entre o início da onda Q (princípio da despolarização) e o final da onda T (repolarização dos ventrículos)
R	rifampicina
RNI	Razão Normalizada Internacional = coeficiente internacional normalizado (descriptor recomendado na relação de Descritores em Ciências da Saúde, como tradução para <i>International Normalised Ratio</i> – INR)
RTV	ritonavir
S	estreptomicina
SAAr	soro antiaracnídico
SAB	soro antibotrópico
SABC	soro antibotrópico-crotálico
SABL	soro antibotrópico-laquéutico
SAC	soro anticrotálico
SAE	soro antielapídico
SAEEs	soro antiescorpionídico
SAL	soro antilaquéutico

SIGLAS/ ABREVIATURAS/ UNIDADES DE MEDIDA	SIGNIFICADO
SALatr	soro antilatrodético
SALon	soro antilonômico
SALox	soro antiloxoscélico
SQV	saquinavir
SNC	sistema nervoso central
SRSP	síndrome de reação sistêmica precoce
TARV	terapia antirretroviral
TC	tempo de coagulação
TCF	docetaxel, cisplatina, fluoruracila
TDF	fumarato de tenofovir desoproxila
TP	tempo de protrombina
TSH	hormônio estimulante da tireoide
TT	tempo de trombina
TTPa	tempo de tromboplastina parcial ativada
U	unidade USP (United States Pharmacopeia)
u/dL	unidades/decilitro
UI	unidade internacional
UI/kg	unidade internacional por quilograma
UI/mL	unidade internacional por mililitro
UN	ureia nitrogenada
USP	United States Pharmacopeia
UT	unidade tuberculínica
VAC	ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, dactinomicina
Vad	volume aparente de distribuição
Vd	volume de distribuição
VEF ₁	volume expiratório forçado em um minuto
VHB	vacina contra hepatite B
VHS-1	vírus herpes simples tipo 1
VHS-2	vírus herpes simples tipo 2
VIP	ifosfamida, cisplatina, etoposídeo
VORH	vacina oral de rotavírus humano
VVZ	vírus varicela zoster
Z	pirazinamida
3TC	lamivudina
>	maior que
<	menor que

**PARTE I – CAPÍTULOS
GERAIS: TEMAS EM
FARMACOTERAPIA**

Prescrição de medicamentos

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

Introdução

A prática clínica se depara muitas vezes com incertezas, especialmente quanto às consequências, em termos de risco e de benefícios, que podem advir de uma tomada de decisão ¹.

A prescrição é um ato que resulta de um conjunto amplo de fatores e que pode finalizar em diferentes desfechos. O “paciente” é, na verdade, um ator ativo e tem importante papel neste processo. Antes que a prescrição aconteça é preciso, em primeiro lugar, que o paciente sinta-se comprometido com sua saúde física e que busque ajuda de um profissional de saúde. Os profissionais da saúde legalmente aptos a prescrever são médicos, médicos-veterinários, cirurgiões-dentistas e os enfermeiros, conforme estabelecido na legislação ^{2,3}.

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

A prescrição mais conscienciosa envolve adequadas noções de farmacodinâmica, farmacocinética, dose, interações e efeitos adversos, regulamentação sanitária e o uso de fontes de informação. Além do conhecimento, são necessárias algumas habilidades e atitudes, precisamente aquelas que fazem com que se aborde criticamente a informação sobre medicamentos, em especial, sobre os novos medicamentos. Essas podem ser resumidas como princípios da prescrição conservadora: um pensamento clínico que vá além dos medicamentos; uma prescrição mais estratégica; maior vigilância de efeitos adversos; cuidado e postura crítica em relação a novos medicamentos; partilha das decisões terapêuticas com os pacientes e considerar ganhos e perdas no longo prazo ⁵.

A Organização Mundial da Saúde ⁶ sugere seis etapas para o processo de prescrição racional de medicamentos.

Na 1ª etapa, é preciso que o profissional acolha as informações vindas do paciente, investigue e interprete seus sinais e sintomas, para definir melhor o problema e realizar um diagnóstico. Além do diagnóstico, é necessário investigar sobre doenças concomitantes, uso de outros medicamentos e história de efeito adverso a algum tipo de terapêutica medicamentosa. Na 2ª etapa, o profissional de saúde especifica os objetivos terapêuticos e na 3ª etapa ele seleciona o medicamento mais seguro e efetivo para aquele paciente.

Na investigação e seleção do tratamento para um caso específico, o profissional utiliza sua experiência clínica e informações que adquire de diferentes fontes – adequadas ou não (colegas, livros, revistas científicas, propaganda e/ou propagandistas). A maior experiência, bem como a utilização de fontes de informação baseadas em evidências científicas, favorecem a melhor prescrição. Outros fatores, relacionados aos pacientes, ao profissional de saúde e ao processo e ambiente de trabalho podem também influenciar no ato prescritivo ⁷.

A 4ª etapa constitui-se do ato da prescrição que pode conter medidas medicamentosas e/ou medidas não medicamentosas. Muitas vezes estas últimas contribuem sobremaneira para a melhoria das condições de saúde do paciente.

É necessário que constem nas prescrições as informações essenciais para a dispensação e para o uso adequado do medicamento, evitando que se comprometa a adesão ao tratamento, bem como eventos adversos ou falhas terapêuticas, uma vez que o registro inadequado de informações na prescrição responde

por grande parte dos erros de medicação. Estudos realizados em unidades de saúde, no Brasil, têm identificado a ausência no registro de informações importantes como tempo de tratamento, forma farmacêutica, apresentação farmacêutica e mesmo via de administração ⁸. Além da incompletude, têm sido também relatados o uso de abreviaturas, rasuras, mudanças e mesmo ilegibilidade na prescrição ⁹.

É importante que a terapêutica, na medida do possível, tenha um esquema de administração cômodo e seja acessível, em termos de oferta na rede pública de saúde. Terapêuticas mais complexas estão associadas ao menor cumprimento do tratamento proposto. É prudente que se evite a polifarmácia, já que pode dificultar a adesão e resultar em interações de medicamentos indesejáveis ¹⁰.

A 5ª etapa é a de informar ao paciente sobre a terapêutica selecionada e a 6ª etapa a monitoria do tratamento que foi proposto. O paciente deve ser informado, em linguagem clara e acessível, sobre o que lhe está sendo prescrito e sobre o que pode esperar de benefícios e de problemas relacionados à prescrição. Deve explicitar a duração do tratamento, a forma de armazenamento e o que fazer com suas sobras ⁵.

Faz parte do ato de prescrever o estímulo à adesão ao tratamento, entendida como a etapa final do uso racional de medicamentos ¹¹. O grau de adesão varia de acordo com o método e o conceito de adesão utilizado e, em determinadas situações, compromete o resultado esperado da terapêutica. Pode chegar a apenas cerca de 50% para a população infantil.

Fontes de Informação sobre os Medicamentos

As fontes de informação sobre os medicamentos e as utilizadas para a prescrição são variadas e de diferentes locais, nem sempre isentas ou produzidas de forma científica. É necessário que o profissional de saúde tenha sempre uma atitude crítica frente a elas, de forma a selecionar os estudos com menos vieses, uma vez que alguns estudos visam objetivos mais comerciais do que propriamente científicos ^{12, 13, 14}. Algumas fontes que se baseiam em revisão das evidências científicas podem ser encontradas nos seguintes sítios:

Centro Cochrane do Brasil <http://www.centrocochranedobrasil.org.br> e <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>

Cochrane Database of Systematic Reviews. Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.org>;

POEMs – Pieces of Evidence that Matters www.infopoems.com;

Clinical Evidence (<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>).

Pepe & Osorio-de-Castro (2000) ⁷ resumem os tipos de fontes de informação produzidas e difundidas a respeito de medicamentos.

- 1. Literatura científica publicada em revistas científicas independentes.** São as fontes consideradas as mais atualizadas e exigentes quanto à qualidade.
Annals of Internal Medicine <http://www.acponline.org/journals/annals>
Archives of Internal Medicine <http://www.ama-assn.org/>
British Medical Journal <http://www.bmj.com>
JAMA <http://www.jama.com>
New England J Medicine <http://www.nejm.com>
The Lancet <http://www.lancet.com>
- 2. Fontes de informação oficiais.** São produzidas por organizações/instituições, públicas e privadas, internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) ou nacionais como Agência Nacional de Vigilância Sanitária e Ministério da Saúde.
WHO Drug Information. Disponível em: www.who.int/entity/medicines/publications/druginformation/en/

WHO Model Formulary, 2008. Disponível em www.who.int/entity/selection_medicines/list/WMF2008.pdf

BNF⁶⁰ – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010. Disponível em: www.bnf.org

BNFC. British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010-2011. Disponível em: www.bnf.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados www.opas.org.br

Protocolos Clínicos reconhecidos nacionalmente (incluindo aqueles utilizados nos Programas Nacionais) <http://www.opas.org.br/medicamentos/index.cfm?ent=2&carregar=4&cat=2#>

3. **Livros-textos.** Contém informações mais gerais – como os de Medicina e Farmácia – ou mais específicas, relativas à Farmacologia, Farmacologia Clínica, Terapêutica e às reações adversas a medicamentos. As informações neles contidas são mais consolidadas embora menos atualizadas. São exemplos deste tipo de fonte, reconhecidos internacionalmente: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics¹⁵, Meyler's Side Effects of Drugs¹⁶, Drug Information Handbook¹⁷, Drugs in Pregnancy and Lactation¹⁸, Drug Interaction Facts 2005: the authority on drug interactions¹⁹. No Brasil, pode-se citar o livro Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional²⁰.
4. **Informações trocadas entre os profissionais.** Interessa aos prescritores, dispensadores e mesmo aos usuários a rede hoje existente, no Brasil, de Centros de Informações sobre Medicamentos (CIM). Eles funcionam com base em consultas dos profissionais de saúde e dos consumidores feitas a órgãos profissionais ou universidades e as informações referentes a estes CIM podem ser acessadas no sítio <http://www.farmaceuticovirtual.com.br/html/centro-deinf.htm>.
5. **Outras fontes disponibilizadas em internet.** Algumas bases de dados contêm informações relativas a medicamentos²¹:
 PubMed (Medline) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>;
 Bireme/Bvs <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>
 Klasco R. K. (Ed): USP DI® Drug Information for Health Care Professional. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.novo.periodicos.capes.gov.br>
 Klasco R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.novo.periodicos.capes.gov.br>
 Klasco R. K. (Ed): Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.novo.periodicos.capes.gov.br>
 La Revue Prescrire www.prescrire.org
 Bandolier <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/>
 Therapeutic Initiative (<http://www.ti.ubc.ca/>)
 Butlett's Groc <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines>
 Australian Prescriber www.australianprescriber.com
 Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados (www.opas.org.br)

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 arrolados². É importante que a prescrição seja clara, legível e em linguagem compreensível. Alguns preceitos gerais, definidos em lei^{22, 23} são obrigatórios,

outros correspondem a Boas Práticas ^{24, 25} (Resolução CFF 357/2001 e Conselho Federal de Medicina, 1988).

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 o nome genérico correspondente à 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.
 - 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 (ex. infusão contínua, injeção em bolo); cuidados a serem observados na administração (ex. 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 (ex. manter o frasco em geladeira).
 - Não abreviar formas farmacêuticas (comprimido ou cápsula e não comp. ou cap), 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)
 - Prescrever “se necessário” é incorreto e perigoso, pois transfere, ilegalmente, a responsabilidade da prescrição ao paciente ou a quem deve administrar o medicamento, incentivando a auto-medicação.
 - O prescritor deve manifestar por escrito se não deseja permitir a intercambialidade de sua prescrição, pelo genérico ²³.
2. São obrigatórios a assinatura e o 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.
3. A data da prescrição deve ser explicitada.
4. Usar o receituário específico para prescrição de fármacos, inclusive os que se encontram sob controle da autoridade regulatória e que serão abaixo comentados.
5. Não indicar atos desnecessários ou proibidos pela legislação do País. ²³.
6. Não receitar ou atestar de forma secreta ou ilegível nem assinar em branco folhas de receituários, laudos, atestados ou outros documentos médicos ²⁵.

Alguns fármacos são controlados por autoridade reguladora por meio de receituário específico para as suas prescrições. A Portaria SVS/MS nº 344/1998 ²⁶ regulamenta as listas de substâncias de uso controlado como os entorpecentes, psicotrópicos, imunossuppressores, antirretrovirais, talidomida entre outros. Estas substâncias compõem as listas que devem ter a prescrição acompanhada de documento denominado Notificação de Receita que autoriza a dispensação de entorpecentes e psicotrópicos (NR A e B) ou Notificação de Receita Especial (retinoides e imunossuppressores), (ou que devem ser feitas por meio de receita de controle especial, receita especial ou receita específica para a prescrição de talidomida).

A Notificação de Receita do tipo A é de cor amarela e usada para a prescrição dos medicamentos presentes nas listas A1, A2 e A3, entorpecentes e psicotrópicos. Ela é fornecida, de forma numerada e controlada, gratuitamente, pela autoridade sanitária estadual ou pelo Distrito Federal, aos profissionais e instituições cadastradas, em talonário de 20 folhas. A Notificação de Receita do tipo B é

de cor azul e usada para a prescrição de psicofármacos como benzodiazepínicos, barbitúricos e anorexígenos, e pode ser impressa pelo profissional ou pela instituição. Caso o prescritor decida receitar acima da quantidade determinada pela legislação, ele deve preencher justificativa com o diagnóstico da doença, posologia, data e assinatura e entregar junto com a receita B ao paciente para que ele possa adquirir o medicamento na farmácia ou drogaria. A Notificação de Receita de controle especial é de cor branca e deve ser preenchida em 2 vias. A primeira via é de posse da farmácia ou drogaria e a segunda é do paciente. É utilizada para prescrição dos componentes das listas C1 (substâncias de controle especial como anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos) e C5 (anabolizantes). Os antirretrovirais (lista C4) devem ser prescritos, apenas por médicos, em formulário próprio estabelecido pelo programa nacional de DST/Aids e aviados ou dispensados em farmácias do SUS, na qual uma via da receita fica retida e a outra fica com o paciente. Ao paciente, deverá ser entregue um receituário médico com informações sobre seu tratamento. A Notificação de receita para a prescrição de talidomida (lista C3) é de cor branca e deve ser usada pelos serviços públicos de saúde cadastrados no órgão de Vigilância Sanitária Estadual. As substâncias retinoicas (lista C2) são prescritas em notificação de receita especial, de cor branca, impressa pelo médico ou pela instituição a qual seja filiado. O Quadro 1 fornece as principais informações sobre os tipos de notificação de receita.

Nos estabelecimentos hospitalares, clínicas médicas, oficiais ou particulares, os medicamentos à 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 ²¹.

Quadro 1 – Principais informações sobre os tipos de notificação de receita.

Lista de medicamentos	Tipo documento	Validade	Quantidade máxima/prescrição	Dispensação/Observações
A1 e A2 (entorpecentes: morfina, opiáceos e derivados) e A3 (psicotrópicos: anfetaminas))	Notificação de Receita A	30 dias	Tratamento por 30 dias/5 ampolas no caso de medicamento injetável.	Notificação de Receita fornecida pela autoridade sanitária estadual/DF
B1 (benzodiazepínicos e barbitúricos) B2 (anorexígenos)	Notificação de Receita B	30 dias	Tratamento por 60 dias/5 ampolas no caso de medicamento injetável	Impressa pelo prescritor/instituição. Dispensação apenas na Unidade Federativa da prescrição
C1(anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos) e C5 anabolizantes	Receita de controle especial em duas vias	30 dias	Tratamento por 30 dias/5 ampolas no caso de medicamento injetável Tratamento por 6 meses para anticonvulsivante ou antiparkinsoniano	Prescrição de no máximo 3 substâncias da classe C1 . A primeira via é sujeita a retenção na farmácia/drogaria Dispensação em todo o território nacional
C4 antirretrovirais	Formulário próprio do Programa Nacional de DST/Aids		Prescrição de no máximo 5 medicamentos da classe.	Prescrição apenas por médicos. Aviada e dispensada em farmácias do SUS e sujeita a retenção de receita. Dispensado apenas pelo SUS
C3 (imunossuppressores, incluindo a talidomida)	Notificação de Receita específica para a prescrição de talidomida	15 dias	Tratamento por 30 dias	Dispensação apenas na Unidade Federativa da prescrição. Na prescrição de talidomida, paciente deve receber o “Termo de Esclarecimento” e o médico deve assinar um “Termo de Responsabilidade” em duas vias, devendo uma via ser encaminhada à Coordenação Estadual do Programa
C2 substâncias retinoicas	Notificação de Receita especial	30 dias	Tratamento por 30 dias/5 ampolas no caso de medicamento injetável	Dispensação apenas na Unidade Federativa da prescrição. A receita deve ser acompanhada de Termo de Consentimento Pós-Informação assinado pelo usuário

A RDC Anvisa 58/2007³ estabeleceu normas para a prescrição, dispensação e controle de substâncias psicotrópicas anorexígenas. A prescrição destas substâncias é sujeita a notificação de receita de cor azul com validade, dentro da Unidade Federativa que concedeu a numeração, por 30 dias. Estabelece também as Doses Diárias Recomendadas (DDR) para medicamentos ou fórmulas medicamentosas, para o tratamento da obesidade, que contenham estas substâncias. Ela também proíbe a prescrição/dispensação de fórmulas de dois ou mais medicamentos, em preparação separada ou em uma mesma preparação, com finalidade exclusiva de tratamento da obesidade, que contenham substâncias psicotrópicas anorexígenas associadas entre si ou com ansiolíticos, antidepressivos, diuréticos, hormônios ou extratos hormonais e laxantes, simpaticolíticos ou parassimpaticolíticos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), autoridade regulatória brasileira, permite a *venda livre*, sem necessidade de prescrição médica, de alguns grupos de medicamentos para indicações terapêuticas especificadas na RDC Anvisa 138/2003²⁷.

Referências

1. ABREU, M. M. et al. Apoios de decisão: instrumento de auxílio à medicina baseada em preferências. Uma revisão conceitual. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 266-272, 2006.
2. BRASIL. Lei Federal nº. 7.498 de 25 de junho de 1986. Dispõe sobre a Regulamentação do exercício da Enfermagem e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 26 jun. 1986.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 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, 6 set., 2007. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS – FTN 30.
4. ARRAIS, P.S.D.; BARRETO, M.L.; COELHO, H.L. 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, v. 23, n.4, p.927-937, 2007.
5. SCHIFF, G. D.; GALANTER, W. L. *Promoting more conservative prescribing*. JAMA, Chicago, Ill., US, v. 301, n. 8, p. 865-867, 2009.
6. SCHIFF, G. D.; GALANTER, W. L. *Promoting more conservative prescribing*. JAMA, Chicago, Ill., US, v. 301, n. 8, p. 865-867, 2009.
7. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Guia para a boa prescrição médica. Porto Alegre: Artmed, 1998.
8. PEPE, V. L. E.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 815-822, 2000.
9. ACÚRCIO, F. A. et al. Analysis of medical prescriptions dispensed at health centers in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 72-79, 2004.
10. MIASSO, A. I. et al. Prescription errors in Brazilian hospitals: a multi-centre exploratory survey. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 313-332, 2009.
11. ACÚRCIO, F. A. et al. Complexidade do regime terapêutico prescrito para idosos. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 468-474, 2009.
12. LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.
13. BERO, L.; RENNIE, D. Influences on the quality of published drug studies. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, New York, v. 12, p. 209-237, 1996.
14. ROTHMAN, D. J. et al. Professional medical associations and their relationships with industry: a proposal for controlling conflict of interest. *JAMA*, Chicago, Ill., US, v. 301, n. 13, p. 1367-1372, 2009.

15. SCHWARTZ, L. M.; WOLOSHIN, S. Lost in transmission: FDA drug information that never reaches clinicians. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 361, p. 1717-1720, 2009.
16. BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Ed.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
17. ARONSON, J. K. *Meyler's side effects of drugs*., 15. ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
18. Lacy, C.F.; Armstrone, LL; Goldman, M.p.; Lance, L.L. (Editors). *Drug Information Handbook: A comprehensive Resource for all clinicians and healthcare professionals*. 19th. American Pharmacist Association, 2010-2011.
19. Briggs, G.G.; Freeman, R.K.; Yafee, S.J. *Drugs In pregnancy and lactation*. 8th Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
20. Tatro, D.S. (Ed) *Drug Interaction Facts 2009: The Authority on Drug Interaction*. ST Louis: Facts & Comparisons, 2009.
21. FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1074p.
22. LUIZA, V. L.; GONÇALVES, C. B. C. A Prescrição Medicamentosa. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
23. BRASIL. Lei Federal 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 República Federativa do Brasil]*, Poder Executivo, Brasília, 21 dez. 1973.
24. BRASIL. Lei Federal nº. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 11 fev. 1999*. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Brasil. Acesso em: 01 jul. 2002.
25. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). Resolução 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das boas práticas de farmácia. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Poder Executivo, Brasília, 27 Abr. 2001. p. 24-31.
26. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Resolução CFM nº 1.246/88. Dispõe sobre o Código de Ética Médica. Brasília: CFM, 1988. Disponível em: <<http://www.portalmedico.org.br/index.asp?opcao=codigoetica>>. Acesso em: 12 set. 2007.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº. 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 6 de jan. 2004*.

Medicamentos em crianças

**Janaína Lopes Domingos, Patrícia Medeiros-Souza,
Celeste Aida Nogueira Silveira, Luciane Cruz Lopes**

A prescrição pediátrica deve ser minuciosa, levando em conta aspectos específicos desta população, tipos de formas farmacêuticas e formulações comercialmente disponíveis, dose e indicação clínica com provas de segurança e eficácia. É tarefa difícil de ser cumprida considerando as insuficientes provas que apoiam o uso de medicamentos em crianças¹. Ainda nos dias de hoje isso mostra os riscos a que esta população está submetido. A aprovação de medicamentos para uso em crianças por órgãos reguladores está mais influída por considerações comerciais do que clínicas². Isso resulta em uso de medicamentos não licenciados e prescrição de uso não autorizados (*off label*). Em geral, pediatras, médicos gerais e outros provêm tratamento com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, doses e formulações¹.

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 têm variedade, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na função de cada órgão⁴. Durante as fases de crescimento (ver Quadro 1), as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis⁵.

Quadro 1. Fases de desenvolvimento do ser humano

FASE	IDADE
Pré-natal	0-9 meses
Embrionária, de 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	12-14 a 14-16 anos
Pós-puberal	18 a 20 anos

Fonte: SILVA, 2006

A simples extrapolação de doses para crianças com base 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 dessa variedade fisiológica se estende desde crianças que nasceram com menos de 36 semanas, que têm 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 dos adultos jovens⁴.

Aspectos farmacocinéticos em crianças

Absorção

Existe mudança no pH gástrico de modo que pode haver alteração na biodisponibilidade dos medicamentos⁷. Logo depois do nascimento, o recém-nascido apresenta relativa acloridria; o pH do estômago, praticamente neutro depois do parto, decresce para 3 em 48 horas e nas 24 horas seguintes volta a ser neutro, permanecendo assim nos dez dias subsequentes. A partir de então, há um decréscimo lento e gradual até alcançar valores do adulto por volta dos 2 anos de idade. Estas mudanças de pH não são observadas em prematuros. Eles parecem ter pouco ou nenhum ácido livre durante os primeiros 14 dias de vida³. O pH intraluminal pode afetar diretamente o equilíbrio e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando na sua absorção⁴. De acordo com a idade da criança, quanto maior o pH gástrico, maior o grau de ionização do medicamento, e menor a biodisponibilidade⁴. A repercussão clínica é a de que o medicamento administrado por via oral em crianças tem a sua concentração diminuída e pode ser necessário um aumento da dose para manter a atividade terapêutica⁷.

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 ter maior absorção inicialmente, diferentemente dos absorvidos no intestino delgado, que podem ter absorção retardada. O tempo de esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos a partir dos primeiros 6-8 meses de vida³. Em razão do aumento do tempo de esvaziamento gástrico, a concentração dos fármacos administrados até os 8 meses pode diminuir. Deve-se, portanto, observar se a ação farmacológica do medicamento está sendo satisfatória⁷.

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 absorção⁸. Depois do nascimento, os alimentos estimulam a motilidade gastrointestinal⁹ que amadurece durante a primeira infância⁴. A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo na absorção intestinal de fármacos e nas funções biliar e pancreática³. Deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas reduz a absorção de medicamentos que necessitam de solubilidade ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos. O desenvolvimento dessas funções se dá rapidamente no período pós-natal⁹.

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. Levando-se em consideração que a absorção é o processo do fármaco até a corrente sanguínea e que o fluxo sanguíneo está diminuído no músculo esquelético, o fármaco leva mais tempo para começar a exercer ação farmacológica devendo esta via ser utilizada quando não houver outra opção terapêutica⁷.

A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta na presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, quando há maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação

entre superfície corporal total e peso corpóreo⁴. Quando o medicamento é administrado por via cutânea não se tem ideia da dose que foi administrada. Por causa de o estrato córneo ser mais fino e a pele mais hidratada que a do adulto, a penetração do fármaco é maior podendo haver ação sistêmica e desta forma a ocorrer toxicidade. Caso haja a administração simultânea de medicamentos por via oral e tópica pode resultar em um sinergismo de efeito adverso e consequente intoxicação. Preferentemente devem ser utilizadas na pele formas farmacêuticas mais oclusivas como o gel no lugar de formas mais lipossolúveis como o creme e a emulsão pretendendo-se menor penetração do medicamento⁷.

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. A absorção dos medicamentos via retal é irregular e consequentemente não há como mensurar a ação farmacológica bem como o efeito adverso⁷.

Distribuição

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea⁴. A observação clínica em função da composição corpórea pela faixa etária é importante na administração dos fármacos⁷. 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%, respectivamente¹⁰.

Em razão da maior concentração de água no recém-nascido que vai diminuindo até chegar a fase adulta, deve-se administrar fármacos mais lipossolúveis do que hidrossolúveis. Caso administre-se fármacos hidrossolúveis o efeito farmacológico pode ser mascarado e havendo a administração de dose adicional, o medicamento que se dissolveu na água vai sendo liberado paulatinamente no sangue podendo causar toxicidade. Isso poderia ser resumido da seguinte forma: diminuição da efetividade, pois o fármaco ficou no espaço corpóreo aquoso e a administração de dose aditiva causando toxicidade¹¹. 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 significativo para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis⁸.

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%⁹. O teor reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, a presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e o aumento de 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 4 meses e crianças com um ano de idade tem proporções distintas de gordura: respectivamente cerca de 1%, 14%, 27% e 24,5% do peso corporal. Essa variedade pode comprometer diretamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis^{8,9}.

A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e permite, consequentemente, 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 susceptibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, entre eles os analgésicos¹².

Biotransformação

A biotransformação é processo farmacocinético que favorece a excreção renal de fármacos, pois transforma substâncias apolares em substâncias polares ou ionizadas. Esta biotransformação pode ocorrer em duas fases: fase 1 pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), em que ocorrem reações de óxido-redução, hidrólise modificando a molécula do fármaco e fase 2, de conjugação quando moléculas são acrescentadas às do fármaco. Não necessariamente todo medicamento precisa ser biotransformado nas duas fases. O metabolismo hepático tem alterações de acordo com a idade da criança⁶. Importante é a observação da farmacocinética de acordo com a faixa etária para saber se a criança já está com o sistema formado para excreção do medicamento. O prescritor deve consultar a farmacocinética do medicamento da criança e verificar se as isoenzimas envolvidas estão formadas e a faixa etária necessária para a administração do mesmo para que não ocorra a toxicidade.¹¹ As isoformas enzimáticas envolvidas na biotransformação de fármacos (fases I e II) apresentam mudanças específicas⁴. 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)¹³. Como consequência, 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. Com a maturação das enzimas, o fluxo sanguíneo hepático, os sistemas de transporte hepático e a 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 constatação de baixos graus de atividade enzimática (CYP3A4) observada em crianças até três meses de idade. Quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicoronidase aumenta até 3 anos de idade⁴.

Além das isoformas enzimáticas de CYP, também são de grande relevância as enzimas carboxilestearases (HCE). As carboxilestearases são expressas em proporções diferentes nas faixas etárias. As crianças apresentam uma expressão 4 vezes menor do que os adultos e os fetos 10 vezes menor do que os adultos. A expressão da HCE aumenta com a idade¹⁴ e esta grande variedade entre os diferentes grupos etários tem uma grande importância farmacológica e implicações toxicológicas, principalmente em relação a alterações farmacocinéticas.¹⁴

No recém-nascido, a secreção biliar, indispensável para eliminação de compostos endógenos e xenobióticos, é incompleta¹³.

Excreção

A excreção dos medicamentos também deve levar em consideração o desenvolvimento da criança¹¹. Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos⁹. 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 36ª semana de gravidez, seguida de mudanças pós-natais no fluxo sanguíneo renal e intra-renal⁴. Em prematuros, a nefrogênese incompleta compromete as funções tubulares e glomerulares dos rins. Depois do nascimento, a função renal alcança o padrão observado em adultos no primeiro ano de vida⁹.

Nas duas primeiras semanas de vida, aumenta o índice de filtração glomerular pelo maior fluxo sanguíneo renal³. A excreção nestas duas primeiras semanas é mais rápida¹¹. Em prematuros, o índice de filtração glomerular é menor nas duas semanas pós-parto, em comparação a crianças a termo, assim permanecendo até a quinta semana de vida. Isso é importante para se estimar a capacidade de eliminação renal em prematuros⁹. Em prematuros, devido a inca-

pacidade de excretar os medicamentos nestas duas semanas de vida, pode haver a necessidade de redução de dose de acordo com a depuração de creatinina¹¹.

A reabsorção tubular e os processos ativos de secreção e reabsorção tubular podem ser comprometidos por túbulos com tamanho e função limitados, principalmente em prematuros⁹. 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 de gravidez, possivelmente pela imaturidade tubular³. Como a função tubular só está completa aos 3 anos de idade, deve-se dar preferência para medicamentos que não tenham excreção renal até esta idade. Caso não seja possível, realizar monitoria de teores séricos dos eletrólitos e dos medicamentos para diminuir o risco de toxicidade¹¹.

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 orgânicos e portanto diminuir sua excreção final⁹. A concentração sérica destes medicamentos pode aumentar causando assim toxicidade¹¹.

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 Susceptíveis a certos medicamentos. Pode-se citar o efeito danoso das tetraciclina na formação dentária e das fluoroquinolonas na cartilagem de crescimento¹¹.

Doses para crianças

Não há consenso em relação à determinação da posologia em crianças. Em geral, os cálculos usam peso, superfície corporal e idade³, devendo ser individuais, embora em muitas bulas de medicamentos o produtor indique doses de acordo com peso ou faixa etária. Esse cuidado é tanto mais importante, quanto menor for a idade da criança¹¹. Os reajustes de dose são necessários até o peso máximo de 25 kg a 30 kg. Além desse peso, utiliza-se a dose recomendada 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 relação à do adulto, utilizando-se valores e fórmulas apresentadas nos Quadros 2, 3 e 4^{15, 16}. Porém, se ainda não há doses para crianças, muito provavelmente esse medicamento ainda não foi testado suficientemente, necessitando indicação e monitoria ainda mais criteriosos¹¹. Logo, os cálculos individuais 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 se altera 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/dia¹¹.

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 5)¹⁷.

Outro aspecto a considerar é a medição da posologia de medicamentos por meio de utensílios domésticos. Há variedade de quantidade e volume contidos em diferentes colheres, copos e outros recipientes. Assim, é preferível escolher produtos comerciais que contêm suas próprias medidas com nítida calibragem¹¹.

Quadro 2. Fatores para cálculo estimado da superfície corporal em crianças (Adaptado de Burg¹⁵).

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 3. Determinação da posologia com base na área de superfície corporal (Adaptado de Koren¹⁶).

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 1 mg/kg, a dose para lactente de três meses deve ser de aproximadamente 2 mg/kg (18% de 70 mg/6 kg).

Quadro 4. 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	$DP = \frac{DA \times \text{peso da criança (kg)}}{70 \text{ kg}}$
Regra de Law	< de 1 ano de idade	$DP = \frac{\text{idade da criança (meses)} \times DA}{150}$
Fórmula de Young	1 a 12 anos de idade	$DP = \frac{\text{idade da criança (anos)} \times DA}{(\text{idade da criança} + 12)}$

DP = dose pediátrica; DA = dose do adulto já estabelecida

Formulações para crianças: orientações e cuidados

A avaliação dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas é importante ao se considerar que os excipientes podem reagir com o princípio ativo. A prescrição adequada de um medicamento para uso infantil deve considerar a eficácia e efetividade do tratamento levando em consideração as modificações fisiológicas¹¹. Os excipientes podem não ser componentes inertes na formulação pediátrica, e assim podem causar reações adversas ao interagir com o(s) fármaco(s)^{18, 19, 20, 21}.

Para uso oral

A palatabilidade das formas farmacêuticas líquidas é importante por favorecer a adesão ao tratamento¹¹.

Formulação como elixir que contém álcool como adjuvante é desaconselhada para crianças. Mesmo que a concentração alcoólica seja pequena, desconhece-se a capacidade prática de metabolismo do álcool em crianças. A farmacocinética do etanol em crianças não está estabelecida devendo haver precaução quanto à sua utilização em formulações pediátricas^{23, 24}. O etanol não pode ser considerado apenas um solvente. É um substrato farmacologicamente ativo, algumas vezes encontrado em doses subterapêuticas ou subtóxicas em formulações pediátricas^{22, 23}. Os efeitos indesejáveis do uso de preparações contendo álcool podem ser intoxicações com dose excessiva acidental e toxicidade associada ao uso contínuo, quando há exposição passiva e desnecessária^{23, 24}.

No Brasil, desde 2001 a presença do etanol está proibida nos estimulantes de apetite e crescimento, fortificantes, tônicos, complementos de ferro e fósforo. Além disso, polivitamínicos de uso pediátrico devem ter concentração máxima de etanol de 0,5% e as rotulações de bulas devem conter o alerta: Contém 0,5% de etanol^{26, 27}. Os polivitamínicos são as únicas formulações até o momento com esta precaução³⁶.

O propilenoglicol é geralmente usado na concentração de 10% a 25% em soluções orais, como solvente. Em geral, estima-se que tenha um terço da toxicidade do etanol³³. O tempo de meia-vida deste álcool no neonato é de 16,9 horas, mais de três vezes maior que no adulto (5 horas), aumentando a probabilidade de intoxicação do neonato com esse excipiente, como depressão do SNC^{24, 25, 28}. A diarreia (pelo efeito osmótico)^{24, 25, 28}, ototoxicidade, efeitos cardiovasculares, acidose láctica e insuficiência renal são outros efeitos adversos que este álcool pode causar^{24, 25, 28, 29}. Produtos contendo concentrações elevadas de propilenoglicol não devem ser administrados em crianças antes dos 4 anos de idade, pois o metabolismo pela via metabólica da álcool desidrogenase é limitada, podendo haver acúmulo deste álcool no organismo²⁴.

Edulcorantes são outros adjuvantes frequentemente utilizados para tornar mais palatáveis as formulações orais para crianças. Estudo de formulações pediátricas comercializadas na Índia¹⁸ avaliou 449 xaropes em apresentações pediátricas (incluindo antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários) mostrando que 82% deles continham açúcar, o que contraindica seu uso em crianças diabéticas e favorece o aparecimento de cáries dentárias. Aspartamo como adoçante também aparece em preparações pediátricas³⁰. Mostrou potência carcinogênica em ratos, na dose diária equivalente à utilizada em seres humanos³⁰. Grávidas não devem consumir esse adoçante que pode passar diretamente para o feto, com risco de má-formação cerebral. A placenta pode concentrar a fenilalanina presente no adoçante, causando fenilcetonúria em indivíduos que têm deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase²⁵.

Com a intenção de mascarar o sabor do fármaco, os adoçantes sacarina e ciclamato de sódio são geralmente utilizados em combinação, em razão de um possível efeito sinérgico, o que reduz a quantidade de sacarina e diminui seu sabor residual²⁵. Foram considerados seguros, e os efeitos adversos mais comuns relacionados a estes adoçantes são reações de hipersensibilidade, como prurido, urticária, eczema e fotossensibilidade^{25, 28}. Outros efeitos relacionados à sacarina incluem sibilos, náuseas, diarreia, taquicardia e dores de cabeça³⁷. Entre as reações adversas relacionadas à sacarina, observou-se sensibilidade cruzada com sulfonamidas e, portanto a utilização deste adoçante é contraindicada em crianças com alergia a sulfas²⁸. Pela falta de dados consistentes sobre a toxicidade da sacarina, a Associação Médica Americana recomendou limitar seu uso em crianças com menos de 2 anos de idade²⁸. Em um estudo do metabolismo

do ciclamato de sódio em humanos, com duração de 13 semanas, foi demonstrada baixa toxicidade deste edulcorante, porém constatou-se que o ciclamato é transformado pela microbiota intestinal ciclohexamina³¹. Este composto foi associado a toxicidade testicular em animais³¹. Foi comprovado que o ciclamato aumentou a incidência de tumores de bexiga em ratos machos quando administrado com uma dieta com alta concentração de sal sódico em associação com sacarina sódica. Ciclamato e sacarina possuem altas concentrações de sódio e sua utilização em alimentos foi reduzida pela Anvisa, em 2008, pela resolução RDC/Anvisa n° 18/2008, ao considerar que a elevada ingestão de sódio pode levar a doenças como hipertensão e catarata³².

As concentrações de sacarose em formulações líquidas variam entre 50% e 67%³³. Estas preparações são contraindicadas em crianças diabéticas e devem ser evitadas por aquelas com intolerância hereditária à frutose,^{24, 25} uma vez que podem apresentar flatulência e diarreia³¹. Estas formulações têm potência cariogênica e erosiva^{18, 24, 25, 33, 34}. Por esta razão, seu uso em formulações farmacêuticas orais está diminuído³³. Na escolha de medicamentos para uso prolongado deve-se dar preferência àqueles sem açúcar na sua formulação¹⁸.

O sorbitol é utilizado em soluções orais na concentração de 20% a 35% e em suspensões orais em até 70%. Pelo fato de ser melhor tolerado por diabéticos que a sacarose, é preferido em formulações sem açúcar, sendo considerado não-cariogênico^{24, 25}. Os efeitos adversos mais associados ao sorbitol incluem diarreia osmótica, flatulência e dor abdominal, prejudicando a absorção do princípio ativo do medicamento^{18, 24, 25}. Uma vez que é metabolizado a frutose, está contraindicado em pacientes com intolerância hereditária à frutose e com hipoglicemia, podendo causar lesão hepática e coma²⁴. A ingestão de grandes quantidades de sorbitol (>20 g/dia em adultos) deve ser evitada²⁵.

Os sulfitos são usados como antioxidantes nas concentrações de 0,01% a 1%. A ingestão pode resultar em irritação gástrica pela liberação de ácido. A ingestão de grandes quantidades pode causar cólica, diarreia, distúrbios circulatórios, depressão do SNC e morte²⁵. Apesar do amplo uso, foram associados a efeitos adversos graves relacionados à hipersensibilidade (broncoespasmo e anafilaxia)^{21, 25}, particularmente em crianças com doenças do aparelho respiratório²⁸. Os sinais e sintomas informados com maior frequência foram sibilos, dispneia, e sensação de compressão torácica. Os sulfitos foram associados também à etiologia da rinite persistente e urticária crônica, reações não imunológicas anafilactoides e hipotensão, com perda de consciência^{18, 19, 28}. Estima-se que 5% a 10% dos asmáticos sejam alérgicos a este antioxidante, embora esses efeitos também possam ocorrer em não-asmáticos sem história de alergia²⁵. A incidência de sensibilidade ao sulfito parece aumentar com a idade, em crianças asmáticas²⁸.

O benzoato de sódio é usado na concentração de 0,02% a 0,5% e o ácido benzoico de 0,01% a 0,15%²⁵. Os efeitos adversos mais comuns ocorrem na administração via parenteral (síndrome respiratória), mas também podem ocorrer via oral, sendo contraindicados em neonatos, por causa da imaturidade metabólica, podendo causar toxicidade²⁴. Outros efeitos adversos incluem anafilaxia, urticária e angioedema em indivíduos com intolerância a salicilatos²⁵. Devem ser evitados em fórmulas para crianças²⁵ de até 3 anos^{18, 25}.

Corantes também são empregados em formulações para crianças. Amarelo de tartrazina, por exemplo, tem estrutura química semelhante à de salicilatos, benzoatos e indometacina, propiciando reações alérgicas cruzadas com esses fármacos¹⁸. Em geral, corantes devem ser evitados em fórmulas farmacêuticas, já que muitos foram associados com hipersensibilidade e atividade hipercinética, em crianças^{24, 25, 28}. O amarelo de tartrazina pode ocasionar hipercinesia em pessoas com diagnóstico de hiperatividade^{18, 28, 35}. De acordo com a Resolução da Anvisa, RDC n° 137, de 2003, os produtos contendo o excipiente corante ama-

relo de tartrazina (FDC n° 5) em suas formulações devem apresentar na bula e rotulação de embalagens secundárias a advertência: “Este produto contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico”³⁷. A utilização do corante amarelo crepúsculo foi associada a reações anafilactoides, angioedema, choque anafilático, vasculite, intolerância gastrointestinal, com dor abdominal, vômitos e indigestão^{21, 28} e púrpura, podendo haver reação cruzada entre o amarelo crepúsculo, paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio e outros corantes. Pacientes com a tríade clássica de reação ao ácido acetilsalicílico: asma, urticária e rinite, ou reações anafilactoides também podem desenvolver reações similares a outros corantes, que não a tartrazina, como eritrosina, *ponceau*, amarelo crepúsculo e vermelho n° 40²⁸.

Para uso injetável

A administração intravenosa de fármacos em recém-nascidos requer atenção especial por causa do pequeno calibre das veias, presença de maior camada adiposa e emprego de pequenos volumes (expondo a erros de diluição)³⁷.

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 propilenoglicol³⁸. Propilenoglicol, álcool benzílico e polietilenoglicol causam toxicidade em neonatos em razão de 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 consequente mortalidade³⁸.

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 ainda em grandes extensões de pele. É o caso do emprego de corticosteroides tópicos. Deve-se ter cautela também em relação a formulações iodadas, vaselina salicilada, cânfora, mercúrio e hexaclorofeno³⁷.

Interações de medicamentos e alimentos

É relevante avaliar essa interação em crianças, quando a aceitação do medicamento é por vezes difícil, obrigando os responsáveis a misturar o medicamento com alimentos para melhorar a aceitação. A interação pode anular ou dar potência ao efeito do medicamento em uso, sendo dado de conhecimento indispensável¹¹.

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 adequadamente¹¹.

Referências

1. MARCOVITCH, H. Safer prescribing for children. *BMJ*, London, v. 331, p. 646-647, 2005.
2. HILL, P. Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 90, p. 17-18, 2005.
3. BARTELINK, I. H.; RADEMAKER, C. M. A.; SCHOBEN, A. F. A. M. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, Nova Zelândia, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006.

4. KEARNS, G. L.; ABDEL-RAHMAN, S. M.; ALANDER, S. W. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 349, p. 1157-1167, 2003.
5. SILVA, P. *Farmacologia básica e clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 1186-96.
6. JOHNSON, T. N. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*, Limerick, Irlanda, v.192, p. 37-48, 2003.
7. FUCHS, F. D. Farmacocinética Clínica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
8. KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
9. ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, [S.l.], v. 55, p. 667-686, 2003.
10. LABAUNE, J. P. *Farmacocinética*. São Paulo: Andrei, 1993. 200 p.
11. MELLO, E. D. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 942-948.
12. SIMONS, A. B.; TIBBOEL, D. Pain perception development and maturation. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, [S.l.], v. 11, p. 227-231, 2006.
13. PIÑEIRO-CARRERO, V. M.; PIÑEIRO, E. O. Liver. *Pediatrics*, [S.l.], v. 113, p.1097-1106, 2004.
14. YANG, D.; PEARCE, R. E.; WANG, X. et al. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: Ontogenic expression inter-individual variability and differential hydrolyses of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. *Biochem. Pharmacol.*, New York, v. 77, p. 238-247, 2009.
15. BURG, F. D.; BOURRET, J. A. *Current pediatric drugs*. Philadelphia: Saunders, 1994. p. 135.
16. KOREN, G. Aspectos especiais de farmacologia perinatal e pediátrica. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 889-898.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model list of essential medicines for children*. First List, Oct. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>.
18. BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, Rio de Janeiro, v. 72, n. 3, p. 400-406, 2006.
19. PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, Pavia, Italia, v. 58, p. 541-550, 2002.
20. HEINECK, I.; CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C. Reações adversas a medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 73-85.
21. NAPKE, E.; STEVENS, D. G. H. Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. *Can. Med. Assoc. J.*, Ottawa, v. 131, p.1449-452, 1984.
22. LITTLE, H. J. Alcohol is a drug: a cautionary note on its use as a drug solvent. *Psychopharmacology*, [S.l.], v. 171, p. 234-235, 2004.
23. FIOCCHI, A.; RIVA, E.; GIOVANNINI, M. Ethanol in medicines and other products intended for children: commentary on a medical paradox. *Nutr. Res.*, Tarrytown, NY, US, v. 19, n. 3, p. 373-379, 1999.
24. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population*. London: European Medicines Agency, 2006. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2008.

25. ROWE, R. C. (Ed.). *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. ed. Pharmaceutical Press, 2000. p. 7-9, 38-413, 146-153, 340-344, 392-398, 454-459, 471-473, 485-486, 490-492, 515-518, 539 – 543.
26. BRASIL Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE N° 543 de 19 de abril de 2001 Determina a imediata proibição da presença do etanol na composição dos referidos medicamentos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 20 de abril 2001.
27. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE N° 1 de 25 de janeiro de 2002 Mantém a proibição da presença de etanol em todos os produtos fortificantes, estimulantes de apetite e crescimento, e complementos de ferro conforme disposto na Resolução RE n°543/01 e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 28 de janeiro de 2002.
28. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Drugs. “Inactive” ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics*, [S.l.], v. 99, p. 268-278, 1997.
29. YORGIN, P. D.; THEODOROU, A. A.; AL-UZRI, A. et al. Propylene glycol-induced proximal renal tubular cell injury. *Am. J. Kidney Dis.*, New York, v. 30, n. 1, p. 134-139, 1997.
30. SOFFRITTI, M. et al. Life-span Exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ. Health Perspect.*, Research Triangle Park, NC, US, v. 115, n. 9, p. 1293-97, 2007.
31. RENWICK, A. G.; THOMPSON, J. P.; O'SHAUGHNESSY, M. The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, [S.l.], v. 196, n. 3, p. 367-380, 2004.
32. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 18 de 24 de março de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 25 de março 2008.
33. PERES, K. G.; OLIVEIRA, C. T.; PERES, M. A. Sugar content in liquid oral medicines for children. *Rev. Saude Publica.*, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 486-489, 2005.
34. NEVES, B. G.; PIERRO, V. S. S.; MAIA, L. C. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p.1295-1300, 2007.
35. ELHKIM, M. O.; HÉRAUD, F.; BEMRAH, N. et al. New considerations regarding the risk assessment on Tartrazine An update toxicological assessment, intolerance reactions and maximum theoretical daily intake in France. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 308-316, 2007.
36. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC n° 137, de 29 de maio de 2003. Autoriza, apenas, o registro/renovação de registro de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos, só se as bulas e embalagens contiverem a advertência pertinente. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 22 de junho 2003.
37. AUTRET-LECA, E.; BENSOUDA-GRIMALDI, L.; LE GUELLEC, C. et al. L'enfant et les médicaments: application à la prescription en pédiatrie. *Arch. Pédiatr.*, Paris, v. 13, p. 181-185, 2006.
38. GIACOIA, G. P.; MATTISON, D. R. Selected Proceedings of the NICHD/FDA newborn drug development initiative: Part II. *Clin. Ther.*, Princeton, NJ, US, v. 27 n. 6, p. 796-813, 2005.

Medicamentos em idosos

**Julia Silva Valério Diniz, Felipe Ferreira, Patricia Medeiros-Souza,
Leopoldo Luiz Santos-Neto, Celeste Aida Nogueira Silveira e
Tatiana de Sá Lowande.**

Introdução

A população mundial está envelhecendo. Durante o século 20, a esperança de vida na Europa ocidental aumentou em aproximadamente 30 anos. Esse fenômeno de aumento na longevidade persiste ainda hoje. Países desenvolvidos apresentam atualmente crescimento linear da população idosa. Com base em banco de dados da Espanha, Itália, Japão e Suécia, observa-se uma diminuição da mortalidade e um aumento na esperança de vida da população em 0,2 anos por ano. Estima-se que 75% dos neonatos de hoje atingirão a idade de 75 anos nesses países¹. A mudança da estrutura populacional pode ser observada em todo o mundo. Brasil, África do Sul, China, Índia e Rússia têm juntos 273 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos, totalizando cerca de 40,6% da população idosa mundial no ano de 2005. O Brasil acompanha a tendência mundial de envelhecimento populacional. Em 2008, o país tinha 21 milhões de idosos, representando 11,1% da população, superando a população idosa de vários países europeus, como a França, a Inglaterra e a Itália (entre 14 e 16 milhões) conforme estimado pela ONU em 2010³. De 1997 a 2007, houve um crescimento populacional geral de 21,6%. Entretanto, nesse mesmo período, a população acima de 60 anos teve aumento de 47,8%, e a acima de 80 anos, de 86,1%².

O aumento da população idosa reflete os avanços da medicina atual, que está sendo capaz de reduzir a mortalidade². É um aspecto positivo, que deve ser acompanhado por adequação das políticas de saúde pública, visando abranger esse novo perfil epidemiológico⁴. Entretanto, embora os avanços sejam grandes, para algumas doenças, são limitados quando se trata de doenças neurodegenerativas, tais como a demência. Desta maneira, condições crônicas representam um grande risco à saúde do idoso, não só pela gravidade das enfermidades em si, mas pelo maior risco de ocorrência de tratamentos farmacológicos múltiplos e reações adversas a medicamentos, que agrava a morbimortalidade desses indivíduos. O envelhecimento tem repercussão no sistema de saúde, refletindo-se principalmente por um aumento nos gastos financeiros. Estima-se que em 2050, 10,7% do PIB brasileiro seja destinado a gastos com a saúde, representando um aumento de 30% em relação aos dias de hoje⁴.

Mudanças fisiológicas no idoso

Com a senescência, o indivíduo apresenta mudanças fisiológicas em praticamente todos os órgãos. Essas mudanças são especialmente significativas no trato gastrointestinal, fígado, rins, músculos e SNC e podem provocar alterações nos padrões de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos. O trato gastrointestinal apresenta mudanças nos mecanismos de absorção e secreção, mas também em sua estrutura anatômica, com a diminuição das vilosidades intestinais, por exemplo. A secreção de pepsina e ácido clorídrico diminui com a idade⁵. Esses fatores podem diminuir a biodisponibilidade de fármacos que necessitem de um pH baixo para sua absorção.

Mudanças nas proteínas plasmáticas podem ser observadas em idosos. Em geral, há pequeno aumento do nível plasmático de α 1-glicoproteína ácida acompanhado de discreta albuminemia. Entretanto, estudos sugerem que essas

modificações não são relevantes, salvo para fármacos com baixo volume de distribuição e estreita margem terapêutica⁶.

Com relação aos músculos, observa-se diminuição do volume de massa magra, com aumento concomitante de tecido adiposo⁶. A alteração na relação músculo/tecido adiposo pode modificar a distribuição de alguns medicamentos. Fármacos lipofílicos terão maior acumulação no tecido adiposo, podendo gerar efeitos tóxicos.

Nos rins, há perda de tecido cortical, caracterizando a glomeruloesclerose⁷. Observa-se o encurtamento dos túbulos, assim como fibrose intersticial⁶. Além disso, há diminuição do índice de filtração glomerular⁵. Por esse motivo, fármacos com excreção renal podem ter seu perfil de eliminação alterado.

As principais modificações hepáticas causadas pelo envelhecimento são a redução da perfusão sanguínea em até 40%, acompanhada de uma redução de 30% da massa hepática⁸, com diminuição do número de hepatócitos⁶. A diminuição na perfusão pode alterar o metabolismo de fármacos fluxo-dependentes⁹. Ocorre também a diminuição do metabolismo de primeira passagem, o que pode aumentar a biodisponibilidade de fármacos que requerem extenso metabolismo hepático⁹. Em contrapartida, a biodisponibilidade de pró-fármacos, como o enalapril, poderá estar diminuída¹⁰.

Epidemiologia e fisiopatologia da demência

A demência é doença com elevada prevalência nos idosos. Caracteriza-se por degeneração cerebral crônica manifestada por diversos sintomas, os quais incluem quadro depressivo, perda progressiva e irreversível de funções cognitivas, agitação e outras manifestações neuropsiquiátricas¹¹. Os pacientes com demência consomem diversos medicamentos¹² o que pode constituir risco aumentado de reações adversas. A prevalência mundial de pessoas com demência é cerca de 24 milhões, havendo previsão de aumento em 4,6 milhões de novos casos a cada ano¹³.

O tratamento disponível atualmente dirige-se à diminuição de sintomas. Não existe terapêutica com prova científica para o tratamento da demência¹¹. Além disso, em razão de múltiplos sintomas com que a demência pode se apresentar, esses idosos com frequência utilizam muitos fármacos de modo concomitante. Isso pode ser necessário, e até mesmo benéfico no controle de doenças crônicas, entretanto, também pode ser prejudicial pois dá origem a aumento de reações adversas a medicamentos¹⁴.

Adesão ao tratamento em idosos

Um importante fator para garantir o sucesso da terapia farmacológica é a adesão do paciente à prescrição¹⁵. Promover essa adesão é um desafio no tratamento de idosos. A complexidade do tratamento, que em geral envolve múltiplos fármacos e providências para o seu cumprimento, é o que dificulta essa adesão. Uma simplificação do esquema farmacológico pode favorecer a efetividade do tratamento¹⁶. A adesão à terapia farmacológica em idosos está em torno de 50% e é dificultada mesmo com a adequação do esquema terapêutico. Uma equipe multidisciplinar deve considerar os diversos fatores e adotar intervenções simples como caixas dispensadoras, memorandos, contato pessoal ou por telefone e Internet¹⁷.

Medicamentos inapropriados em idosos

Entre os recursos utilizados para evitar erros de prescrição existem os critérios de medicamentos a serem evitados. Esses critérios são listas de medicamentos e concentrações inapropriadas para pacientes idosos usados para avaliar e evitar problemas de prescrição. Entretanto, a efetividade desses critérios é con-

trovertida. O critério de Beers, atualizado em 2003, foi avaliado por Steinman *et al.* utilizando os dados EPOC (Enhanced Pharmacist Outpatient Clinic), um estudo controlado aleatório, com 256 pacientes que utilizavam 3.678 medicamentos. As prescrições foram avaliadas por uma equipe multidisciplinar de especialistas em geriatria, composta por médicos e farmacêuticos, e posteriormente comparadas ao critério de Beers. Cerca de 214 medicamentos (6%) foram identificados pelo critério de Beers como possivelmente inapropriados contra 563 (15%) identificados pela equipe multidisciplinar. É importante ressaltar que tais critérios têm como propósito indicar apenas a fração dos medicamentos cuja impropriedade para idosos tem consenso. Porém, vem sendo demonstrado que mesmo para esses medicamentos, a conveniência ou não depende mais de circunstâncias do que de regras universais¹⁸.

Conclusão

A mudança no perfil farmacocinético em idosos pode predispor os pacientes a reações adversas a medicamentos, resultantes de interações farmacológicas, que se apresentam com maior gravidade em idosos quando comparados aos adultos não idosos. Estudos mostram que os idosos com idade superior a 80 anos são os maiores prejudicados pela ocorrência de tratamentos farmacológicos múltiplos e reações adversas a medicamentos¹⁹. O quadro se agrava quando há aumento do consumo de medicamentos decorrente de doenças concomitantes inerentes ao envelhecimento¹⁴. A racionalidade da prescrição é indispensável para diminuir esses efeitos adversos advindos de terapia farmacológica¹⁹.

Referências

1. KAARE, C. et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, Minneapolis, US, v. 374, 1196–208, 2009.
2. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. *Síntese de indicadores sociais*. Uma análise das condições de vida da população brasileira 2008. Rio de Janeiro: IBGE, 2008.
3. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. *PNAD: pesquisa nacional por amostra de domicílios 2007*. Rio de Janeiro: IBGE, 2007.
4. SAMUEL, K. et al. Serviços de saúde, gastos e envelhecimento da população brasileira. *Rev. Bras. Est. Popul.*, [S.l.], v.20, n.1, jan./jun. 2003.
5. AALAMI, O. O.; FANG, T. D.; SONG, H. M. et al. Physiological features of aging persons. *Arch. Surg.*, [S.l.], v. 138, p. 1068–1076, 2003.
6. SHAOJUN, S. et al. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. [S.l.], 64, p. 183–199, 2008.
7. RYAN, J.; ZAWADA, E. *Renal function and fluid and electrolyte balance*. New York: Springer-Verlag, 2001. p. 767-779.
8. MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, Philadelphia, Pa., US, v. 56, p. 163–184, 2004.
9. MANGONI, A. A. Cardiovascular drug therapy in elderly patients specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. *Drugs Aging*, Auckland, Nova Zelândia, v. 22, n. 11, p. 913-941, 2005.
10. DAVIES, R. O. et al. An overview of the clinical pharmacology of enalapril. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, Oxford, Inglaterra, v.18, Suppl 2, 1984.
11. WANNMACHER, L. Demência: evidências contemporâneas sobre a eficácia dos tratamentos. In: *OPAS. Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*. Brasília, 2005.
12. BLASS, D. M.; RABINS, P. V. *Dementia: Physicians' Information and Education Resource*. Washington: American College of Physicians, 2008.
13. FERRI, C. P.; PRINCE, M.; BRAYNE, C. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, Minneapolis, US, v. 366, p. 2112–2117, 2005.
14. MEDEIROS-SOUZA, P. et al. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 41, n. 6, p. 1049-1053, 2007.

15. SOKE, A.; REINHARD, L. et al. Adherence to medication in patients with dementia. *Drugs Aging*, Auckland, Nova Zelândia, v. 25, n. 12, p. 1033-1047, 2008.
16. ACURCIO, F. A. Complexidade do regime terapêutico prescrito para idosos. *Rev. Assoc. Méd. Bras.*, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 468-474, 2009.
17. HENRIQUES, M. A. P. *Adesão ao regime terapêutico em idosos: Revisão sistemática 2004-2006*: Programa de Doutorado em Enfermagem. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2006.
18. MICHAEL, A.; STEINMAN, M. D. Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing. *Arch. Int. Med.*, Liege, Belgica, v. 169, n. 14, 2009.
19. O'MAHONY, D.; GALLAGHER, P. F. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*, [S.l.], v. 37, p. 138-141, 2008.

Interações de medicamentos

Carlos César Flores Vidotti

Interação farmacológica é evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico do ambiente. As interações farmacêuticas (ou incompatibilidades) também podem ser consideradas interações farmacológicas, diferindo das anteriores por ocorrerem *in vitro* e aquelas *in vivo*. Há, também, as interferências de fármacos em exames de laboratório, seja por efeito *in vivo* ou por interferência analítica¹⁻³.

Ocorrência e importância de interações farmacológicas

A incidência de interações farmacológicas clinicamente importantes em pacientes internados aumenta muito com a quantidade de fármacos administrados: 7% (6 a 10 fármacos) para 40% (10 a 20)⁴. Em estudo brasileiro, pacientes internados em hospitais que usavam cinco ou mais fármacos apresentaram cerca de cinco vezes mais chance de desenvolver uma interação, quando comparados com o grupo que recebeu até quatro fármacos⁵. Neste mesmo estudo, das interações medicamento-medicamento teoricamente possíveis de ocorrer (37% dos pacientes internados), 12% foram consideradas graves (por exemplo, podiam provocar morte) e aumentaram o tempo e o custo da internação.

Embora o custo das interações de medicamentos seja uma lacuna no conhecimento atual, as internações mais caras estavam fortemente associadas a elas. Os pacientes com probabilidade de desenvolver interação ficaram internados, em média, por quase o dobro do tempo (8 e 15 dias, respectivamente)⁵. A incidência de interações farmacológicas em pacientes de ambulatório é desconhecida⁶, mas ocorreram entre 2% e 4% das prescrições atendidas em farmácias comunitárias⁷. As interações farmacológicas são uma das causas de reações adversas a medicamentos – RAM. Embora a incidência de RAM decorrentes de interações farmacológicas não seja estabelecida, as RAM foram responsáveis ou contribuíram por 6,6% das internações em hospitais em estudo brasileiro, e 10% em estudo australiano, das quais 4,4% foram imputadas a interações de medicamentos⁴.

Interações medicamento-medicamento

Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, eles podem agir de forma independente entre si, ou podem propiciar aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou de efeito tóxico de um ou de outro^{1,3}.

Há interações benéficas e úteis, como na coprescrição deliberada de anti-hipertensivos e diuréticos, em que estes aumentam o efeito daqueles ou reduzem seus efeitos adversos^{1,3}. Algumas vezes, a interação farmacológica reduz a eficácia de um fármaco. Por exemplo, tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos lácteos, sendo excretada nas fezes, sem produzir o efeito antimicrobiano desejado.

O desfecho de uma interação farmacológica pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Assim, pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramento se passarem a usar um anti-inflamatório não-esteróide (AINE) sem reduzir a dose do anticoagulante.

A diminuição do efeito de um fármaco por outro pode ser necessária em casos de dose excessiva, como o uso da naloxona como antídoto para morfina e de flumazenil como antagonista de benzodiazepínicos.

As características do paciente podem favorecer a ocorrência das interações. Por exemplo, nos idosos ocorre diminuição de função renal e hepático; por esse motivo, é provável que a incidência de interações seja maior nos idosos, pela lenta eliminação dos fármacos. Além disso, nos idosos ocorre redução da proporção de água em relação ao peso total, o que pode alterar o volume de distribuição e, consequentemente, a farmacocinética.

Mecanismo das interações farmacológicas

Classificar e conhecer as interações farmacológicas pelo modo e sítio em que ocorrem permite prever, identificar e evitar seu surgimento. Assim, elas podem ser classificadas como farmacodinâmica ou farmacocinética quando ocorrem *in vivo* e incompatibilidade (ou interação farmacêutica) quando *in vitro*^{4, 6, 9}.

Interações farmacodinâmicas são aquelas em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença do outro no seu sítio de ação ou no mesmo sistema fisiológico; induzem mudança na resposta do paciente a outro fármaco. São as mais frequentes e podem propiciar^{4, 6, 9}:

- 1) Sinergismo. Nos casos em que dois ou mais fármacos administrados conjuntamente têm o mesmo efeito farmacológico. Por exemplo, a administração de trimetoprima e sulfametoxazol tem efeito benéfico pela atuação dos fármacos em etapas diferentes do metabolismo bacteriano cujo resultado é o aumento do espectro bacteriano e o aumento na atividade antimicrobiana, que passa de bacteriostática para bactericida. De outra forma, o efeito aditivo pode ser prejudicial, como nos casos do uso concomitante de depressores do SNC, cujos efeitos vão desde a redução das habilidades psicomotoras até coma e morte. Um importante depressor do SNC é etanol.
- 2) Antagonismo. A administração conjunta de fármacos pode levar à diminuição do efeito, por exemplo, por competição ou bloqueio do receptor. A administração conjunta de levodopa, usada no tratamento da doença de Parkinson, com antipsicóticos, que apresentam parkinsonismo como efeito adverso, leva à redução do efeito da levodopa; hipoglicemiantes têm efeito reduzido pela administração conjunta de glicocorticoides. De outra forma, o antagonismo é benéfico quando uma substância é empregada como corretivo e como antídoto.
- 3) Alterações no equilíbrio hidroeletrolítico. A sensibilidade do miocárdio aos glicosídeos digitálicos pode aumentar, resultando em aumento da toxicidade dos glicosídeos pela redução nas concentrações plasmáticas de potássio, causada por diuréticos como a furosema.
- 4) Os teores plasmáticos de lítio podem aumentar se diuréticos tiazídicos (hidroclotiazida) forem utilizados, pois a depuração do lítio pelos rins é modificada, provavelmente como resultado de mudanças na excreção de sódio provocada pelos diuréticos.

Interações farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco modifica o processo pelo qual outro é absorvido, distribuído, biotransformado ou excretado. Não são facilmente previsíveis e ocorrem pelos seguintes mecanismos^{4, 6, 9}:

Na absorção

- Alteração no pH gastrointestinal.
- Adsorção, quelação e outros mecanismos de complexação.
- Alteração na motilidade gastrointestinal.
- Redução na absorção.

Na distribuição

- Competição pela ligação a proteínas plasmáticas.
- Hemodiluição com redução 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, 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 no ciclo entero-hepático.

Interações farmacêuticas ou incompatibilidades ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais numa mesma seringa, equipo ou outro recipiente. Devem-se a reações químicas ou físico-químicas que resultam em¹⁰⁻¹².

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

A ausência de alterações macroscópicas não garante a inexistência da interação farmacêutica; por isso, é indispensável a adoção de cuidados para evitá-las. Isso pode ser feito quando se conhecem as características do produto tais como solubilidade, reconstituição, armazenamento e modo de administração. Em nutrição parenteral, a causa mais significativa de precipitação é a concentração excessiva de fosfato de cálcio; a oxidação de vitaminas é a reação química mais frequente¹¹.

Recomenda-se que os medicamentos não sejam 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 química¹².

Medicamentos administrados por infusão contínua são mais Susceptíveis a interações farmacêuticas, em especial quando o uso é concomitante e em via única¹².

Interações medicamento-alimento

O uso concomitante de medicamentos com alimentos pode ter implicações clínicas importantes, contudo, muitas dessas combinações não produzem interações ou resultam em interações sem importância clínica¹.

Como resultado, alguns medicamentos são preferentemente administrados com alimento, seja para aumentar a absorção ou para diminuir o efeito irritante sobre o estômago; de modo oposto, há medicamentos que têm a disponibilidade e a eficácia diminuídas se administrados com alimentos. Nestes casos, a administração deve ser feita com estômago vazio, ou seja, uma hora antes ou duas horas depois das refeições^{1, 13, 14}.

Dietas com elevado teor de proteínas, repolho e ingestão crônica de etanol podem aumentar a biotransformação de fármacos enquanto o maior consumo de carboidratos, dietas vegetarianas, ingestão aguda de etanol, consumo de xantinas (café, alguns chás, cacau/chocolate), ácido ascórbico e tocoferol podem diminuir a biotransformação. Proteínas e carboidratos acidificam a urina, aumentando o tempo de eliminação de fármacos ácidos, como barbitúricos e sulfonamidas, e podem provocar aumento do efeito farmacológico. Dieta pobre em

proteínas, como nas vegetarianas, e consumo de leite e derivados alcalinizam a urina, favorecendo a reabsorção de fármacos alcalinos, prolongando sua meia-vida no organismo e aumentando a excreção de fármacos ácidos^{1, 14}.

Fármacos podem modificar o metabolismo de nutrientes, e, em alguns casos, determinar alteração do estado de nutrição. Por exemplo, o metotrexato e a ciclosporina lesam a mucosa intestinal, diminuindo a absorção de cálcio. Anti-ácidos, laxativos e antimicrobianos podem causar a perda de nutrientes. Nestes e em outros casos, o suplemento dietético pode ser necessário para restabelecer as condições normais de nutrição do paciente. Zinco, magnésio, ácido ascórbico e riboflavina apresentam função de grande relevância na biotransformação hepática de fármacos; o zinco, por exemplo, é elemento básico para a atividade de enzimas específicas do processo de biotransformação^{10, 14}.

Interação de fármacos com exames de laboratório

Fármacos ou metabólitos podem alterar resultados de exames de laboratório por interferência analítica (*in vitro*) ou efeito biológico (*in vivo*). Assim, por exemplo, tetraciclina, isoniazida e levodopa aumentam a glicemia mensurada, mas não a real, por interferência analítica; da mesma forma, o dinitrato de isossorbida e o mononitrato de isossorbida, além do nitrito de sódio, diminuem os teores mensurados de colesterol por interferência analítica, mas não os teores reais^{1, 3, 6}.

Condutas recomendadas para reduzir o risco de interação farmacológica

A redução do risco de interação farmacológica envolve algumas condutas que os profissionais devem adotar ao selecionar e realizar monitoria de esquemas terapêuticos^{1, 3, 4, 6}.

- Identificar os fatores de risco do paciente: idade, doenças, hábitos alimentícios, fumo, uso de álcool, entre outros.
- Registrar, de modo completo e com exatidão, os medicamentos usados pelo paciente, prescritos ou não prescritos.
- Conhecer os mecanismos de ação farmacológica dos medicamentos em uso ou em consideração. 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 diminuído. Por exemplo, isoniazida aumenta as concentrações plasmáticas de fenitoína, particularmente nos indivíduos que são acetiladores lentos, e as concentrações podem se elevar até grau tóxico. Neste caso, é preciso realizar monitoria de concentrações e reduzir doses de forma a mantê-las dentro nas margens terapêuticas.
- Considerar opções terapêuticas, substituindo um dos fármacos por outro com propriedades similares e com menor risco de interação (ex.: substituir cimetidina por ranitidina).
- Realizar monitoria e ajustar dose dos fármacos que interagem entre si, quando não houver possibilidade de substituir ou suspender um deles.
- Evitar esquemas terapêuticos complexos, sempre que possível (ex.: evitar associações de fármacos com mesma ação farmacológica quando não houver prova suficiente de benefício ao paciente, tais como anti-inflamatórios não-esteroides, analgésicos, etc.).
- Educar o paciente, que deve conhecer sobre sua doença, os benefícios e riscos da terapia. Estimular o paciente a indagar sobre a doença e o tratamento que recebe e verificar se ele sabe sobre a forma de uso dos medicamentos. Pacientes esclarecidos e que entendam essas questões provavelmente serão mais aderentes ao regime terapêutico e serão parceiros na identificação de melhoras e de problemas com o tratamento, aperfeiçoando a comunicação.

- Acompanhar o paciente para prevenir a ocorrência de interações e de reações adversas a medicamentos. Mudança no comportamento do paciente pode estar relacionada a problema com o uso de medicamentos e deve ser considerada até que a possibilidade seja excluída.
- Individualizar a terapia, indispensável ao se considerar a grande variedade de resposta de pacientes a um mesmo esquema terapêutico.
- Estar alerta com qualquer medicamento que tenha baixo índice terapêutico ou que requeira a manutenção de teores séricos específicos (ex.: glicosídeos, digitálicos, aminoglicosídeos, antipsicóticos, imunossuppressores, anticoagulantes, citotóxicos, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, anti-infectantes, hipoglicemiantes).
- Considerar característica indutora ou inibidora enzimática. São indutores, por exemplo, barbituratos, carbamazepina, glutetímida, fenitoína, primidona, rifampicina, tabaco, etc.); e inibidores: alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil.
- Considerar que idosos estão sob maior risco, principalmente pela redução das funções hepática e renal, que podem tornar mais lenta a eliminação dos fármacos.
- Adotar precaução quando for necessário empregar medicamentos que não requerem prescrição, fitoterápicos (ex.: erva-de-são-joão), assim como certos tipos de alimentos, agentes químicos não-medicinais, álcool e tabaco.
- Considerar que alterações fisiológicas associadas a fatores como idade e gênero também influem na predisposição individual a reações adversas resultantes de interações farmacológicas.

Os medicamentos com baixo índice terapêutico (ex.: digoxina, fenitoína, carbamazepina, aminoglicosídeos, varfarina, teofilina, lítio, ciclosporina) e os que requerem controle cuidadoso de dose (ex.: anti-hipertensivos, hipoglicemiantes) são os mais associados à ocorrência de efeitos perigosos quando sua ação é significativamente alterada. A maioria deles tem uso em tratamentos prolongados e muitos são biotransformados por enzimas hepáticas.

Pacientes podem fazer uso concomitante de medicamentos interagentes sem apresentar prova de efeito adverso. Não é possível distinguir claramente quem irá ou não experimentar uma interação farmacológica adversa. Possivelmente, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal ou hepática, e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos são os mais susceptíveis. A população idosa frequentemente se enquadra nesta descrição.

Muitas interações farmacológicas não apresentam consequências graves e muitas que são perigosas em potência ocorrem apenas em pequena proporção de pacientes. Uma interação conhecida não necessariamente ocorrerá na mesma intensidade em todos pacientes.

Os profissionais de saúde devem individualizar o regime terapêutico, com base na melhor prova científica disponível, conforme a situação de cada paciente, considerando as características e parâmetros específicos do mesmo.

Nas monografias deste Formulário são listadas as interações de maior relevância clínica e que tenham boa prova científica, incluindo as associações contraindicadas e as que podem produzir efeitos graves ou moderados. A contraindicação indica que o risco de uma associação supera eventual benefício ao paciente, o que não a torna recomendável; as interações graves são as que podem oferecer risco de morte e/ou que requerem intervenção médica para diminuir ou prevenir eventos adversos graves; as interações moderadas podem resultar em exacerbação das condições clínicas do paciente e/ou requerer alteração na

terapia. Nesta edição do FTN foram também incluídas recomendações de conduta para a prevenção e resolução de problemas com as interações listadas.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. *Formulário terapêutico nacional 2008*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
2. MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, Apapa, Nigeria, v. 12, n. 3, p. 266 – 272, 2009.
3. PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.
4. STOCKLEY, I. H. *Drug Interactions*. 5. ed. London: Pharmaceutical Press, 1999.
5. TATRO, D. S. *Drug interaction facts*. Saint Louis: Wolters Kluwer, 2009.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: World Health Organization, 2008.
7. OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S.; TEIXEIRA, C. C. Interações de medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.63-95.
8. QUINN, D. I.; DAY, R. O. Clinically important drug interactions. In: SPEIGHT, T. M.; HOLFORD, N. H. G. (Ed.). *Avery's drug treatment*. 4. ed. Auckland: Adis, 1997. p.301-338.
9. ALLWOOD, M. C.; KEARNEY, M. C. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition*, [S.l.], v. 14, n. 9, p. 697-706, 1998.
10. SECOLI, S. R. Interações de medicamentos: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev. Esc. Enf., USP*, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.
11. LISBOA, S. M. L. Interações e incompatibilidades medicamentosas. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2000. p.147-163.
12. HANSTEN, P. D. Interações de medicamentos importantes e seus mecanismos. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 932-942.
13. MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. R. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 15, n. 2, p. 223-238, 2002.
14. CUSTODIO, J. M.; WU, C.; BENET, L. Z. Predicting drug disposition, absorption, elimination, transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, [S.l.], v. 60, n. 6, p. 717–733, 2008. doi:10.1016/j.addr.2007.08.043.

Reações adversas a medicamentos

José Gilberto Pereira

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM) como “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 depois do 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 dose ou cessação do tratamento¹.

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, depois da administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis e podem ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar de incidência e repercussões importantes na comunidade, a letalidade é baixa. Englobam reações produzidas por dose excessiva relativa, efeitos adversos e secundários, citotoxicidade, interações de medicamentos e características específicas da forma farmacêutica empregada. Podem ser tratadas por meio 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, e são incomuns, independentes de dose, ocorrendo apenas em indivíduos Suscetíveis e sendo observadas frequentemente 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 consequências às reações adversas a medicamentos têm variedade, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como internações em hospital, incapacidade ou até morte. A letalidade por RAM pode alcançar 5% dos indivíduos acometidos, e cerca da metade (49,5%) das mortes e 61% das internações por RAM ocorrem em pacientes com 60 anos e mais. Alguns estudos mostraram que cerca de 4% das admissões em hospital 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 internação àqueles com RAM ocorridas durante a permanência em hospital atinge-se 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 em hospital são consequências de RAM. Este 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 RAM¹¹. 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 no hospital¹³.

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 devido a dificuldade em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações de RAM. A variedade da gravidade e dos medicamentos pelos quais são causadas e dos sítios de ocorrência fazem da identificação de uma RAM um processo muito complexo¹⁴.

É sempre difícil estimar a incidência de RAM com base em notificações espontâneas pela incerteza inerente à estimação do denominador e do grau de subnotificação. No entanto, sempre que possível, uma estimação de frequência deve ser apresentada de forma padrão, como a recomendada pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS)¹⁵, que classifica como muito comuns aquelas cuja frequência ultrapasse 10%, comuns entre 1% e 10%, incomuns entre 0,1% e 1%, raras entre 0,01% e 0,1% e muito raras quando menor que 0,01%.

O primeiro passo para se identificar uma suspeita de RAM é distingui-la dos erros de medicação. Estes consistem em desvios no processo de tratamento, incluindo erros de prescrição, transcrição da prescrição, dispensação, administração ou monitoria. Todavia, RAM advindas de erros de tratamento farmacológico acontecem e são consideradas previsíveis¹⁶.

De maneira geral, alguns dos seguintes aspectos devem ser observados na identificação e estabelecimento de validade de uma suspeita de RAM: existência de dados epidemiológicos prévios, relação temporal com o uso do fármaco, resposta diante da cessação e reintrodução do fármaco, identificação de causas alternativas, presença de alterações nos exames de laboratório ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos¹⁷.

Outro enfoque na identificação de RAM refere-se à gravidade com que se apresentam. Aquelas consideradas de leve a moderada são geralmente encontradas durante a realização de ensaios clínicos, já as graves e sérias requerem maior atenção, uma vez que a incidência ocorre principalmente na pós-comercialização, podendo determinar a elevação dos custos em saúde e prejuízo irreparável aos pacientes afetados. Uma RAM grave é designada pela intensidade com que ocorre, enquanto 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 sequelas incapacitantes no paciente¹⁴.

As reações sérias normalmente apresentam-se em sítios dermatológicos e hematológicos e são caracterizadas pela interação do fármaco com o sistema imune humano. O que mais preocupa nesses tipos de reações é que não se pode prever a ocorrência delas, tornando-as em potente ameaça. Desta forma, a maneira de preveni-las seria não administrar o medicamento¹⁶.

A máxima *primum no nocere* (em primeiro lugar não causar dano) fundamenta o que na atualidade se denomina relação benefício-risco terapêutico, e implica no uso racional dos medicamentos. A partir do conhecimento e das provas científicas, a decisão clínica torna-se mais reflexiva e assertiva, de maneira a

buscar maiores graus de segurança para o paciente por ocasião das intervenções terapêuticas¹⁸. Desta forma, a ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos é denominada farmacovigilância³.

Em farmacovigilância, o primeiro alerta que descreve o problema de segurança com o uso de um medicamento é denominado sinal, o que pode ser compreendido como comunicado de informação sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo a relação desconhecida ou documentada previamente de maneira incompleta. Normalmente mais de uma notificação é necessário para gerar um sinal, dependendo da gravidade do caso e da qualidade da informação. A identificação do sinal é uma das metas mais importantes da farmacovigilância; todo o processo de avaliação de benefício-risco depende da identificação eficiente de sinais, com base na notificação espontânea de RAM. Estas notificações são cuidadosamente estudadas e classificadas em uma base de dados. Um padrão é estabelecido por método científico de cálculo segundo tabelas de dados e isto dá uma ideia razoável dos sinais com probabilidade de se elevarem a efeitos adversos¹⁹.

Todo o escopo do programa internacional de vigilância dos medicamentos na pós-comercialização 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 98 países membros. Nos últimos cinco anos, Nova Zelândia, Estados Unidos, Suíça e Austrália têm se destacado quanto a número de notificações de RAM enviadas ao centro, que acumula desde sua criação, em 1968, até o momento, mais de cinco milhões de notificações²⁰.

O Brasil integra o programa desde 2001, quando foi criado o Centro Nacional de Acompanhamento de Medicamentos (CNMM) e implantado o Sistema Nacional de Farmacovigilância. O CNMM está situado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mais especificamente na Gerência de Farmacovigilância. O Sistema encontra-se em desenvolvimento e vem utilizando algumas estratégias de expansão como a Rede de Hospitais Sentinela, o Programa de Farmácias Notificadoras, o Notivisa, sistema eletrônico de notificação de eventos adversos e queixas técnicas de medicamentos, e a exigência de elaboração e envio à autoridade sanitária dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) pelas empresas detentoras de registros de medicamentos no país²¹.

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 de apoio ações de vigilância 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 reconhecida²².

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 quanto a importância e a repercussão de se consolidar dados sobre RAM, e consequentemente a integração desses profissionais ao sistema²¹.

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 sociedade. 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 internação ou aumento de permanência no hospital, que determinem anomalias congênitas, ou que sejam clinicamente graves^{12, 16}.

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, 21}.

Voltando-se para os recursos farmacoterapêuticos empregados no país, verifica-se que vários medicamentos, cuja venda foi condenada em outros países, são comumente utilizados por nossa população. Verifica-se também que, embora provas 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. Desta forma, pode-se contribuir para que os medicamentos utilizados pela sociedade brasileira sejam eficazes e seguros.

Referências

1. EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. v. 356, n. 9237, p.1255-1259, 2000.
2. MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; MOREIRA, A. M. (Org.) *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 125-45.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The Importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*. Geneva: World Health Organization, 2002.
4. LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. (Ed.). *Principios de epidemiología del medicamento*. 2. ed. Barcelona: Masson, 1993. p. 99-100.
5. ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions (dose relatedness, timing, and patient susceptibility) (Education and Debate). *BMJ*, v. 22, n. 327, p. 1222-1225, 2003.
6. LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, v. 15, n. 279, p.1200-11205, 1998.
7. LEE, A.; THOMAS, S. H. L. Adverse drug reactions. In: WALKER, R.; EDWARDS, C. (Ed.). *Clinical pharmacy and therapeutics*. 3rd. ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2003. p. 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*. Disponível em: <http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=4>. Acesso em: 2 jun. 2007.
9. MOORE, N. et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department at general medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 45, n. 3, p. 301-308, 1998.
10. PIRMOHAMED, M. Adverse drug reactions: a preventable problem. *Clin. Pulse*, v. 68, p. 63-67, 2004.
11. ROUTLEDGE, P. A.; O'MAHONY, M. S.; WOODHOUSE, K. W. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 57, n. 2, p. 121-126, 2003.
12. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. *Reporting adverse drug reactions: a guide for healthcare professionals*. London: BMA Board of Science, 2006.
13. CAMARGO, A. L. *Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário*. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, 2005.
14. GHANDI, T. K.; SEGER, D. L.; BATES, D. W. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int. J. Qual. Health Care*, v. 12, n. 1, p. 69-76, 2000.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs*. Report of CIOMS Working Group III. Geneva: WHO, 1995. (Chapter 5, Good Safety Information Practices). Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684>. Acesso em: 13 dez. 2007.

16. AUSTRALIAN DEPARTMENT OF HEALTH AND AGE CARE. *Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting*. Sidney: TGA, 2000.
17. NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharm. Ther.* v. 46, p. 239-45, 1981.
18. DUKES, M. N. G. Foreword. In: ARONSON, J. K. (Eds.) *Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. 15th. ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
19. DELAMOTHE, T. Reporting adverse drug reactions. *BMJ*, v. 304, p. 465, 1992.
20. UPPSALA MONITORING CENTRE. *WHO Programme for international drug monitoring*. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514#3>. Acesso em: 17 Jun. 2010.
21. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacovigilância. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>. Acesso em: 20 jul. 2010.
22. CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS, 2, 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. Oficina Pré-Congresso. *Anais eletrônicos*. [CD-ROM]. Florianópolis: Ministério da Saúde/Anvisa/OPS-OMS/UFSC, 2007.

**PARTE II – CAPÍTULOS
INTRODUTÓRIOS:
SEÇÕES A, B, C**



SEÇÃO A

MEDICAMENTOS USADOS EM MANIFESTAÇÕES GERAIS DE DOENÇAS

The background is a solid red color. It features several abstract geometric elements: a large, faint halftone pattern in the top-left corner; a series of concentric circles in the top-right corner; and a cluster of various-sized concentric circles and dots in the bottom-left and bottom-right areas.

ANESTÉSICOS E ADJUVANTES

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 deem potência ao efeito dos anestésicos gerais, com isso reduzindo suas doses e a toxicidade correspondente, ou corrigindo seus efeitos adversos. Tais agentes podem ser empregados em diferentes etapas: pré-anestesia (período pré-operatório), indução, manutenção e recuperação anestésicas (período intraoperatório) e recuperação pós-anestésica (período pós-operatório).

1.1 Anestésicos gerais

São depressores do sistema nervoso central que determinam abolição das sensações, acompanhada de perda de consciência. Anestesia geral envolve combinação dos seguintes elementos: inconsciência, amnésia, analgesia, relaxamento muscular e bloqueio de respostas neuro-humorais ao estresse anestésico-cirúrgico. Não há qualquer anestésico geral que, isolada e simultaneamente, atinja todos os propósitos da anestesia^{1,2}.

- 1) **Anestésicos de inalação:** administrados por via respiratória nas fases de indução e manutenção da anestesia. Compreendem *agentes voláteis e gases*. Os primeiros são líquidos transformados em gases por aparelhagem apropriada (vaporizadores) e incluem halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano. São agentes hipnóticos, analgésicos insuficientes e depressores respiratórios e cardiovasculares. Anestésicos gasosos estão sob essa forma no meio exterior. Compreendem óxido nitroso e xenônio. O primeiro está disponível no Brasil. É hipnótico insuficiente e apresenta efeito analgésico significativo.
- 2) **Anestésicos intravenosos:** incluem agentes de diferentes grupos farmacológicos, com estruturas químicas e mecanismos de ação diversificados. Compreendem barbitúricos, benzodiazepínicos, propofol, etomidato, cetamina e analgésicos opioides^{3,4}.

Necessidades decorrentes de cada procedimento anestésico-cirúrgico habitualmente levam à administração concomitante de anestésicos inalatórios 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 toxicidade.

1.1.1 Agentes de inalação e oxigênio

Por via respiratória, administram-se líquidos voláteis, transformados em gases por aparelhagem apropriada (vaporizadores), e gases (óxido nitroso), geralmente em conjunto com oxigênio.

São usados em indução anestésica quando há contraindicação a 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) e não inflamável. Permite alteração rápida da profundidade anestésica e rápido despertar. Por ação central, determina relaxamento da musculatura esquelética proporcional à dose empregada. É usualmente empregado na manutenção da anestesia, em especial para pacientes pediátricos. Seu odor não é pungente,

sendo bem tolerado para indução anestésica. Isso ocorre mais comumente em crianças, nas quais a obtenção de acesso venoso pré-operatório pode ser difícil¹. Seus efeitos adversos parecem ser menores nessa faixa etária^{1,5}.

É broncodilatador, estando especialmente indicado em pacientes asmáticos¹. Como relaxa a musculatura lisa uterina, seu uso favorece a manipulação fetal em certos procedimentos obstétricos. Tem baixa potência emetogênica no pós-operatório.

Halotano pode causar sensibilização do miocárdio, ao ponto de resultar em arritmias, pela ação de catecolaminas endógenas e exógenas. No entanto, a maioria das arritmias associadas a anestésias com halotano em crianças é causada por hipercapnia ou profundidade anestésica inadequada⁵. Halotano pode ter efeito depressor miocárdico profundo em neonatos e crianças com doenças cardíacas congênitas. Tal depressão causa a impossibilidade de administrar concentrações suficientes para produzir anestesia sem induzir hipotensão grave em pacientes criticamente doentes. Nessa situação, associação de analgésico opioide de curta ação a baixas concentrações de halotano geralmente proporciona a resposta desejada⁵.

Pode também desencadear hepatopatia leve em 20% a 25% dos pacientes, logo depois da exposição, com quadro clínico geralmente despercebido, aumento transitório e leve dos teores de transaminases séricas e decurso relativamente rápido e sem consequências. Também pode induzir lesão hepática grave, com elevado índice de letalidade, de rara ocorrência (1: 35.000 anestésias em adultos) e início tardio (3 dias a 3 semanas depois da exposição), associada a exposições repetidas em curtos intervalos. Está contraindicado nos casos de hepatopatia aguda; no entanto, pode ser usado em pacientes com doença hepática prévia compensada. Hepatite por halotano pode ser primeiramente uma preocupação em pacientes adultos. Como tem baixo custo, ainda é amplamente usado em países em desenvolvimento^{1,5} (ver monografia, página 752).

Isoflurano é menos potente anestésico do que halotano, mas tem margem de segurança cardiovascular maior, com menor depressão miocárdica, preservação de frequência cardíaca e maior redução de índice metabólico cerebral e consumo de oxigênio. Tais propriedades podem ser benéficas em pacientes selecionados. É administrado na fase de manutenção da anestesia, subsequente a indução com outros agentes, pois apresenta odor pungente, o que se mostra inaceitável para muitos pacientes pediátricos^{1,5}. Assim como os demais anestésicos voláteis, é vasodilatador coronariano relativamente fraco, não determinando síndrome do roubo coronariano em concentrações usadas na prática clínica, mesmo em pacientes propensos a esse fenômeno⁶. Isoflurano aumenta discretamente o fluxo sanguíneo cerebral e reduz o metabolismo cerebral e a pressão intracraniana, mostrando-se útil para neurocirurgia¹ (ver monografia, página 789).

Óxido nítrico (N_2O) já está sob a forma de gás no meio exterior. É utilizado em associação a outros anestésicos gerais, pois, isoladamente, não determina hipnose profunda. Não tem efeito relaxante muscular ou ansiolítico. Tem grande capacidade analgésica, aumentada pelo uso prévio de agentes opioides. Na concentração subanestésica de 20%, seu efeito analgésico equivale ao de 15 mg de morfina. A maior concentração que pode ser administrada com segurança é a de 70%. A maioria dos pacientes torna-se inconsciente com 70% de N_2O em O_2 , em anestésias balanceadas¹. Não irrita as vias aéreas, mas restringe o suprimento de oxigênio na mistura inspirada, sendo contraindicado 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 lugares, determinando aumento de volume gasoso e pressão no interior das cavidades. Sua existência em equipamentos de anestesia exige

disponibilidade de alarmes e sistemas de controle para prevenir a liberação de misturas gasosas hipóxicas (ver monografia, página 889).

Oxigênio é gás natural utilizado como diluente e carreador de anestésicos voláteis e outros gases. Quando empregado intermitentemente e em concentração superior a do ar ambiente, restaura a concentração necessária às exigências metabólicas em face de eventual depressão ventilatória (ver monografia, página 890).

1.1.2 Agentes intravenosos

Anestésicos intravenosos são comumente empregados em pré-tratamento farmacológico 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. Esses agentes são usados no momento da intubação, seguidos de bloqueador neuromuscular periférico. Podem também ser empregados em manutenção da anestesia. As necessidades decorrentes de cada procedimento anestésico-cirúrgico habitualmente levam à administração concomitante de anestésicos inalatórios 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 toxicidade.

Cloridrato de cetamina, quimicamente relacionado à fenciclidina, é o mais potente antagonista glutamatérgico do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) clinicamente disponível. Atua ainda como agonista α e beta-adrenérgico, antagonista muscarínico central e agonista opioide sigma, além de bloquear a recaptação de catecolaminas. Tem rápida ação sobre o sistema nervoso central, embora mais lenta do que a observada com tiopental. A duração de efeito é curta, em razão de redistribuição tecidual, de forma semelhante à observada com barbitúricos^{1, 3}. A recuperação é relativamente lenta. Produz a chamada anestesia dissociativa, caracterizada por marcante 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 cirurgia. Em doses subanestésicas, pode produzir analgesia sem hipnose⁷. Dos agentes intravenosos, é cetamina o que mais se aproxima de um anestésico ideal, pois induz hipnose, analgesia e amnésia⁸. Suas indicações incluem procedimentos diagnósticos e cirurgias superficiais de curta duração, que precisam de intensa analgesia (como troca de curativos em grandes queimados). Por ser potente broncodilatador, também é útil em pacientes com asma brônquica. Porém, estimula secreção salivar, obrigando à administração prévia de anticolinérgico (atropina). É eficaz indutor na presença de choque hipovolêmico, determinando maior equilíbrio cardiovascular. Entretanto, seu uso em pacientes em choque já há algum tempo ou com estresse significativo do sistema nervoso autônomo pode acarretar profunda depressão cardiovascular, resultante de depressão miocárdica^{1, 3, 8}. Embora esteja habitualmente disponível como mistura racêmica, cetamina consiste de dois enantiômeros: S-(+) e R-(-). O primeiro é mais potente e se associa com recuperação mais rápida e menos reações adversas (especialmente efeitos disfóricos). O interesse em cetamina cresceu por causa dos seus efeitos em hiperalgisia e tolerância opioide, bem como por existir formulação contendo S-(+)-cetamina em alguns países, inclusive no Brasil^{1, 2, 9} (ver monografia, página 522).

Propofol é sedativo e hipnótico de ação ultracurta usado em indução e manutenção da anestesia geral, bem como na sedação dentro e fora da sala de cirurgia^{1, 3}. Determina inconsciência em um tempo de circulação braço-cérebro¹.

². Propicia indução suave, com ausência de irritação nas vias aéreas. A recu-

peração anestésica depois de dose única é rápida (5 minutos), 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 ambulatório. Propofol tem propriedades antiemética, anticonvulsivante e antipruriginosa. Produz proteção cerebral durante isquemia focal^{8, 10}. Não afeta o tônus das musculaturas brônquica ou esquelética, nem tem propriedade analgésica. No entanto, parece reduzir a necessidade de analgésicos no período pós-operatório, por meio de ação sobre receptores glutamatérgicos¹. Em crianças de qualquer idade, induziu menos agitação ao recobrar consciência do que sevoflurano¹¹. Tem sido usado com alfentanila ou sufentanila (analgésicos opioides de curta ação) em anestésias intravenosas totais (sem combinação a anestésicos inalatórios), visando recuperação anestésica mais rápida, especialmente importante em procedimentos de curta duração ou realizados em ambulatório. Propofol é usado para sedar pacientes neurocirúrgicos, visando reduzir elevações de pressão intracraniana. Tem como características mais benéficas a ausência de acúmulo e o tempo relativamente curto de recuperação. Entretanto, pode causar dor à injeção, hipotensão arterial, bradicardia, depressão respiratória e risco de infecção^{1, 3}. Também é usado como agente anestésico em eletroconvulsoterapia, visando reduzir desconforto do paciente e prevenir lesões eventualmente causadas por convulsão^{3, 11} (ver monografia, página 922).

Tiopental sódico é barbitúrico de ação ultracurta com grande capacidade hipnótica, sendo o mais frequentemente usado em indução anestésica. Tem segurança estabelecida. A administração de 3 mg/kg a 5 mg/kg determina perda da consciência em aproximadamente 30 segundos, com latência correspondente a um tempo de circulação braço-cérebro. Paralelamente, há pronta recuperação da consciência (a partir de 5 minutos), em razão de sua rápida redistribuição do cérebro para outros tecidos¹. No entanto, seu metabolismo é lento (aproximadamente 12 horas), o que pode contribuir para períodos de recuperação mais prolongados em relação ao propofol¹². É destituído de propriedades analgésica e relaxante muscular. É especialmente indicado em casos de hipertensão intracraniana, pois reduz – dependendo da dose – o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebrais, com acentuada diminuição da pressão intracraniana. A perfusão cerebral não é comprometida porque a pressão intracraniana diminui mais do que a pressão arterial média. Tais efeitos, em associação com propriedade anticonvulsivante, tornam-no apropriado para indução anestésica em procedimentos neurocirúrgicos^{1, 3, 10}. Exige, em procedimentos mais longos, que a hipnose seja mantida com outros anestésicos² (ver monografia, página 1012).

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

No período pré-operatório, administra-se tratamento farmacológico pré-anestésico que tem como propósito produzir noite tranquila de sono, diminuir a ansiedade, permitir a indução suave da anestesia, com mínimo de estresse físico e psicológico, reduzir a necessária quantidade de anestésicos no procedimento cirúrgico, determinar a amnésia para acontecimentos do período pré-operatório e aliviar a dor pré-operatória, quando existente. Para garantir sedação noturna, diminuição da ansiedade, amnésia e redução de doses de agentes anestésicos usados na indução, usam-se ansiolíticos (diazepam e midazolam). Necessitando-se de analgesia, selecionam-se analgésicos opioides (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 induzidas pela intubação e se contrapor à bradicardia relacionada a certos procedimentos anestésicos. Fármacos pres-

critos no período perioperatório também são utilizados para obter sedação e cooperação de pacientes durante a realização de procedimentos diagnósticos de ambulatório (como endoscopias) e terapêuticos (como cirurgias de pequeno a médio porte sob anestesia local) ou durante permanência em unidades de cuidados intensivos (UCI).

Benzodiazepínicos são usados para sedação intravenosa durante realização de anestésias regionais ou locais e procedimentos diagnósticos. Seus representantes tem variedade de início e duração de efeito. O início de ação é usualmente mais rápido com midazolam, seguido por diazepam. A duração de efeito depende da dose empregada. Porém, depois de administração em bolo de doses equipotentes de midazolam ou diazepam, a recuperação é provavelmente semelhante, porque ambos têm idêntico padrão de redistribuição.

Citrato de fentanila é analgésico opioide que produz intensa analgesia, reduzindo a necessidade de anestésicos gerais durante o procedimento cirúrgico e diminuindo as alterações hemodinâmicas produzidas por estímulo doloroso. Pode ser empregado durante indução e manutenção da anestesia. Atinge pico de efeito em 2-3 minutos e tem menor duração (30 minutos) do que a morfina, oferecendo vantagem em cirurgias de ambulatório. Em comparação à fentanila, alfentanila e sufentanila, a remifentanila tem período de ação menor, mas apresenta a desvantagem da ausência de analgesia pós-operatória e de mais episódios de tremores¹³. A utilização de fentanila em infusão intravenosa em vez de repetidas injeções intraoperatórias evita a depressão respiratória que pode prolongar-se no pós-operatório. A combinação de fentanila a droperidol leva à denominada neuroleptoanalgesia que permite realizar pequenos procedimentos cirúrgicos (trocas de curativos) e diagnósticos (estudos radiológicos). Com o 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 uso¹ (ver monografia, página 487).

Cloridrato de midazolam é benzodiazepínico que permite utilização por via intramuscular e tem efeito mais previsível na indução anestésica do que diazepam, necessitando menor ajuste de doses. Produz inconsciência e amnésia rapidamente (pico em 2-3 minutos). Provoca mínima irritação venosa em comparação a diazepam. Seu curto efeito é vantajoso em cirurgias de ambulatório, procedimentos diagnósticos e anestésias regionais. Midazolam é encontrado em solução oral, o que permite o uso em fases de pré-tratamento farmacológico e indução anestésica em crianças. Para sedação em unidades de cuidados intensivos, concentrações sanguíneas de midazolam, depois de infusão contínua prolongada, caíram mais rapidamente que as de diazepam e lorazepam, em razão de maior depuração hepática. Assim, pacientes, recebendo durante dias infusão contínua ou doses repetidas em bolo de midazolam, devem acordar mais rapidamente que aqueles que receberam diazepam ou lorazepam³ (ver monografia, página 853).

Diazepam é benzodiazepínico com propriedades hipnóticas, ansiolíticas, amnésicas e de relaxamento muscular de origem central. Uso concomitante a anestésicos gerais permite reduzir as doses deles, com menos efeitos adversos. Não tem propriedade analgésica, mas permite redução das doses de opioides. Pode ser usado em pré-tratamento farmacológico anestésico, indução e manutenção da anestesia. Em revisão *Cochrane*¹⁴, que incluiu 16 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, o emprego de pré-tratamento com ansiolítico (midazolam 15 mg, triazolam 0,25 mg, diazepam 10 mg) não retardou o tempo de alta do hospital em pacientes submetidos a cirurgias de ambulatório sob anestesia geral, embora a função psicomotora estivesse ainda diminuída. No entanto, tendo em vista a variedade de faixa etária e técnicas anestésicas

empregadas, deve-se ter cautela quanto às inferências. Apesar da ampla margem de segurança dos benzodiazepínicos, a função respiratória sempre deve ter monitoria durante seu uso³ (ver monografia, página 628).

Sulfato de atropina é anticolinérgico bem menos usado atualmente em pré-tratamento anestésico, porque anestésicos inalatórios são pouco irritantes para as vias aéreas, reduzindo a necessidade de fármacos que atenuem produção de secreções (antissialagogos). É mais usado para contrapor-se à bradicardia ou assistolia durante a anestesia geral, o que é frequente em crianças. Como pode aumentar a frequência cardíaca, seu emprego é prejudicial em cardiopatas e em pacientes com febre, desidratação, tireotoxicose e em uso de digitálicos. Foi preferido à escopolamina, que tem ação predominante sobre secreções, e não ter efeito taquicárdico, ao contrário, pode produzir bradicardia¹⁵ (ver monografia, página 976).

Sulfato de morfina, protótipo do grupo dos analgésicos opioides, pode ser empregado em pré-tratamento farmacológico quando há presença de dor, antes da indução e durante a manutenção da anestesia para dar potência na sedação e no pós-operatório para obtenção de analgesia. No entanto, administrada na ausência de dor, pode induzir disforia e alta frequência 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-operatória¹ (ver monografia, página 991).

1.2 Anestésicos locais

Anestésicos locais são fármacos que determinam bloqueio reversivo da condução nervosa, com perda de sensações em área circunscrita do organismo, sem alteração do grau de consciência¹⁶. Reversão de efeito é a principal característica que os torna diferentes de agentes neurolíticos, como fenol e álcool. A eficácia desses agentes, quanto ao resultado terapêutico é inconteste, não havendo superioridade de um sobre o outro. Logo, sua seleção está basicamente relacionada a parâmetros farmacológicos e presença de condições clínicas específicas².

De acordo com a natureza da cadeia intermediária, anestésicos locais classificam-se em agentes de tipo éster (aminoéster), amida (aminoamida), cetona ou éter¹⁷. A importância clínica dessa divisão está relacionada à constância química, sítios de inativação dos compostos e, especialmente, risco de reações alérgicas^{18, 19}. Os de tipo éster se caracterizam por ser mais hidrossolúveis que os de tipo amida e por apresentarem maior potência alergênica, relativa inconstância em solução e rápida hidrólise por enzimas amplamente encontradas no plasma e diferentes tecidos (esterases). Esta última característica geralmente determina duração de efeito menor, sendo exceção a tetracaína. Anestésicos de tipo amida são relativamente constantes em solução, raramente desencadeiam reações alérgicas e passam por lenta biotransformação hepática^{17, 20}.

Anestésicos locais podem, ainda, ser agrupados de acordo com sua duração de efeito em agentes de: (a) curta duração, como procaína e cloroprocaína; (b) duração média, abrangendo lidocaína, prilocaína, mepivacaína e articaína; (c) longa duração, como bupivacaína, tetracaína, etidocaína e ropivacaína¹⁸.

Anestésicos locais podem ser combinados a vasoconstritores (epinefrina e felipressina) e glicose. Os vasoconstritores preservam a ação de anestésicos locais, pois se contrapõem à vasodilatação por eles induzida, impedindo rápida distribuição a sítios diferentes da intenção anestésica^{8, 21}. Ainda são úteis na redução da quantidade de anestésico local necessária para obtenção de adequado bloqueio da dor²². Com o uso de vasoconstritor, podem-se empregar 50% da dose de anestésico local, o que também contribui para a menor frequência de efeitos adversos. Além disso, vasoconstritores servem como agentes hemostáti-

cos, reduzindo o sangramento transoperatório e tornando fácil o procedimento. Em qualquer técnica anestésica/analgésica utilizada, a combinação de anestésico local e vasoconstritor é opcional, exceto em bloqueio intercostal, em que seu uso é obrigatório, por se tratar de área de ampla irrigação sanguínea². De outro lado, seu uso está contraindicado em sítios com limitada circulação colateral (dedos, orelhas, nariz e pênis), assim como por via intradérmica, pois a vasoconstricção por agentes simpaticomiméticos pode determinar dano hipóxico sem reversão, com isquemia e necrólise de tecidos. Em anestesia tópica, epinefrina não tem significativo efeito local e não prolonga a duração de anestésicos locais aplicados em mucosas, por causa de insuficiente absorção¹⁶. Da mesma forma, adição de epinefrina a opioides administrados por via subaracnoidea não afeta a intensidade ou a duração da analgesia em trabalho de parto, mas aumenta a frequência de náusea e vômito²³.

Vasoconstritores combinados a anestésicos locais pertencem a dois grupos farmacológicos. Agentes adrenérgicos incluem epinefrina, norepinefrina, fenilefrina e corbadrina (levonordefrina), enquanto felipressina, análogo sintético da vasopressina (hormônio liberado pela hipófise posterior), é o único agente não-adrenérgico em uso²⁴. Entre os diversos agentes vasoconstritores, dá-se preferência à epinefrina pelo melhor perfil de eficácia e segurança²¹. Ensaios clínicos e meta-análise não mostraram efeitos deletérios de soluções contendo epinefrina, inclusive em pacientes com hipertensão ou doença cardiovascular^{2, 25}. Em pacientes seja normotensos ou hipertensos, a pressão arterial diastólica cai (-4,7 e -1,0 mmHg em média, respectivamente) e a frequência cardíaca aumenta (+5,6 e +6 batimentos/min em média, respectivamente) durante tratamento dentário com solução anestésica contendo epinefrina 1:80.000 e 1:100.000. Tais alterações mostraram-se pequenas, sendo improvável que tenham significação clínica. Epinefrina, em doses de 36 microgramas a 54 microgramas, é bem tolerada pela maioria dos pacientes hipertensos ou com outra doença cardiovascular, e os benefícios da vasoconstricção parecem superar desvantagens ou riscos prováveis.

Cloridrato de bupivacaína é empregado em procedimentos de maior duração ou quando se deseja analgesia pós-operatória mais prolongada. Comparada a lidocaína, seu início de efeito é mais lento, mas apresenta duração maior. Durante seu uso em anestesia espinhal, especialmente obstétrica, foram descritos casos de parada cardíaca de difícil recuperação que, no entanto, se tornam improváveis se há emprego de solução de menor concentração e menores doses. Concentrações de 0,06% a 0,25%, por via epidural, frequentemente em combinação a analgésico opioide (fentanila), são eficazes para analgesia de parto e analgesia pós-operatória obstétrica, sem bloqueio motor significativo²⁶. Bupivacaína 0,5% a 0,75% determina bloqueio motor significativo, além de efeito analgésico, sendo útil em procedimentos cirúrgicos de médio e grande portes¹⁸. Soluções a 0,75% são contraindicadas no bloqueio epidural obstétrico^{16, 18}. A preparação combinada à glicose (hiperbárica) tende a manter o anestésico em porções mais inferiores do saco dural. É usada em anestesia espinhal (bloqueio subaracnoideo ou raquianestesia) e anestesia epidural (peridural ou extradural) (ver monografia, página 517).

Cloridrato de lidocaína é o anestésico padrão, com o qual os demais são comparados. Permanece sendo o agente mais versátil e comumente utilizado, pelo rápido início de ação, moderadas duração e toxicidade e adequada atividade tópica²⁶. Em concentrações de 0,5% a 2%, produz rápido e intenso bloqueio sensorial e motor, sendo usada em diversas técnicas anestésicas (tópica, infiltrativa, bloqueio neural, epidural e subaracnoidea). Além disso, também pode ser administrada por via intravenosa para tratamento de arritmias cardíacas em serviços de urgência cardiológica ou unidades de cuidados intensi-

vos²⁷. É ainda usada como adjuvante em anestesia geral por causa de seu efeito supressor potente (presumivelmente central) do reflexo da tosse, em analgesia pós-operatória e tratamento de dor crônica (particularmente de origem neuropática) não respondente a outras intervenções.

Absorção pela pele intacta é usualmente lenta, e altas concentrações são necessárias (lidocaína a 40%)²⁸. Em forma de gel penetra bem nas mucosas. A aplicação intraoral tópica pode ser usada para reduzir desconforto de injeção anestésica, prover alívio sintomático de dor relacionada a lesões superficiais de mucosa (como úlceras) ou tratar dor dentária depois de exodontia²⁸. Para reparação de pequenas lacerações, lidocaína a 1% pode ser usada por infiltração intradérmica ou topicamente. A primeira técnica pode causar desconforto e dor por si mesma. A anestesia tópica tem sido investigada como opção para esses casos²⁹. Revisão sistemática de 22 ensaios clínicos controlados aleatórios (n=3.190) comparou a eficácia de anestesia local infiltrativa com a anestesia tópica, para sutura de lacerações cutâneas de face, escalpo, extremidades e tronco, em adultos e crianças. Demonstrou-se equivalência ou superioridade das formulações tópicas em comparação com a infiltração intradérmica convencional³⁰. Administrada topicamente em forma de aerossol, um minuto antes da intubação, permite facilidade no procedimento. Soluções puras em concentrações a 1% e 2% podem ser usadas em anestesia local infiltrativa, anestesia regional e em nervos periféricos, além de anestesia intravenosa regional (ou bloqueio de Bier), que consiste em administração intravenosa de anestésico local em membro inferior ou superior previamente ocluído por torniquete.

Lidocaína sem vasocontritor é especialmente indicada para procedimentos cirúrgicos de menor porte, especialmente em sítios com limitada circulação colateral (dedos, orelhas, nariz e pênis), o que contraindica vasoconstricção. Em associação com vasocontritor adrenérgico, geralmente epinefrina, garante-se efeito hemostático e prolonga-se duração de efeito anestésico local. O pico de concentração plasmática de lidocaína é reduzido em 30% a 40%, quando é administrada intraoralmente em combinação a epinefrina.

Preparações com glicose (hiperbáricas) tendem a manter o anestésico em porções mais inferiores do saco dural, sendo indicadas em anestesia espinal (bloqueio subaracnoideo ou raquianestesia) e anestesia epidural (peridural ou extradural). Descreveram-se danos neurológicos (lombalgia e de membros inferiores) transitórios (duração de 6 horas a 4 dias) com lidocaína hiperbárica. Revisão sistemática Cochrane de 15 ensaios clínicos que avaliou a frequência daquelas manifestações depois de 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 em comparação a outros anestésicos locais. Os sintomas desapareceram espontaneamente no quinto dia pós-operatório³¹.

Em cirurgias abdominais, o uso sistêmico de lidocaína reduziu o tempo de internação e demonstrou benefício em outros desfechos pós-operatórios³². Em revisão Cochrane de 13 ensaios clínicos controlados aleatórios (n=1.224), analgesia epidural pós-operatória apresentou menores escores de dor no movimento (até o terceiro dia pós-operatório) em comparação a opioides sistêmicos, especificamente em cirurgias programadas na aorta abdominal³³. A frequência de complicações foi significativamente menor no grupo submetido à analgesia epidural.

Lidocaína é usada (500 mg, diluídos em 250 mL de solução salina, por infusão intravenosa durante 60 minutos) no tratamento de dor crônica neuropática que não responde a outras intervenções analgésicas.

O uso profilático de lidocaína para reverter taquicardia ventricular na fase aguda de infarto do miocárdio aumentou a letalidade, o que foi atribuído a au-

mento de episódios de assistolia nos pacientes tratados. Sendo integrante dos antiarrítmicos do grupo I, apresenta efeito pró-arrítmico que supera benefícios em potência quanto a prevenção de eventos que surgiram em primeiro lugar. Persiste como opção para manejo agudo de arritmias ventriculares graves, sendo coadjuvante da cardioversão elétrica para fins de manutenção do ritmo recuperado³⁴ (ver monografia, página 565).

Cloridrato de prilocaína tem início e duração de ação semelhantes aos da lidocaína, com amplo uso em Odontologia. É anestésico local de tipo amida, de ação média. Existe em combinação com felipressina, análoga de vasopressina, que determina vasoconstrição apenas local, agindo diretamente em musculatura lisa vascular, com maior efeito em área venosa²⁰, sem efeitos antidiurético e vasoconstritor coronariano em doses terapêuticas. Em altas doses, pode causar alguma contração em artérias coronárias^{20, 35}. É recomendada especialmente para casos em que aminas simpaticomiméticas estão contraindicadas. No entanto, não há comprovação de que seja mais segura em pacientes cardiopatas ou com hipertensão grave não controlada (ver monografia, página 588).

1.3 Bloqueadores Neuromusculares Periféricos e Anticolinesterásicos

Bloqueadores neuromusculares periféricos são usados como agentes adjuvantes em anestesia geral por permitir intubação endotraqueal graças a relaxamento de cordas vocais e propiciar campo cirúrgico adequado pelo relaxamento de músculos do abdome e diafragma. Também são empregados em eletroconvulsoterapia. Uma vez que as convulsões podem causar traumatismos osteomusculares ou fraturas, os pacientes ao serem anestesiados, recebem bloqueador neuromuscular de curta duração de ação. Atuam em receptores colinérgicos nicotínicos da junção neuromuscular, determinando relaxamento muscular^{36, 37}. Não têm propriedade analgésica ou amnésica. A manutenção de consciência durante cirurgias ou em unidades de cuidados intensivos foi descrita em várias edições³⁸. Pacientes submetidos a esses agentes devem sempre receber ventilação assistida até o desaparecimento de seu efeito.

Classificam-se em agentes não-competidores ou despolarizantes e agentes competidores ou não-despolarizantes. Entre os primeiros, cloreto de suxametônio foi selecionado porque é o mais comumente usado em razão de seu rápido início e curta duração de efeito. Portanto, é agente de curta ação. Entre os segundos, escolheram-se agentes de duração média (besilato de atracúrio) e 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 preexistentes³⁶. 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, intubação e eletroconvulsoterapia em que os pacientes são anestesiados e requerem bloqueador neuromuscular de curta ação. Para procedimentos de duração moderada e longa (mais de 3 horas), opta-se por bloqueadores não-despolarizantes de ação média e prolongada, respectivamente. Esses agentes também têm sido recomendados em quadros graves de tetania (infecção por *Clostridium tetani*), em combinação com benzodiazepínicos ou propofol, principalmente quando há acometimento respiratório, a fim de controlar espasmos e induzir paralisia muscular, de modo que a ventilação mecânica possa ser instituída³⁹.

A recuperação neuromuscular incompleta é comum no fim de procedimentos anestésico-cirúrgicos, podendo levar a complicações pulmonares

pós-operatórias e aumento de morbidade, aumento do tempo de internação e de custos. Sua frequência pode ser de até 40%-60% depois do uso de bloqueadores de ação média. A recuperação adequada da força muscular é obrigatória antes de o paciente ser liberado da unidade de cuidados pós-anestésicos. Doses adequadas de anticolinesterásicos (por exemplo, neostigmina) reverterem o bloqueio determinado por agentes não-despolarizantes. Quando se empregam agentes de longa ação, a reversão de efeito no fim da cirurgia é obrigatória, a menos que o paciente permaneça em ventilação mecânica. Já com aqueles de ação média, 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. A administração de neostigmina 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.

Besilato de atracúrio é agente competidor ou não-despolarizante de duração média. Produz rápido relaxamento e tem rápida recuperação, pelo que é utilizado em cirurgias de ambulatorio. É, também, usado durante a anestesia geral quando se requer relaxamento muscular contínuo e imobilidade. Para manutenção do bloqueio durante cirurgia, administra-se sob forma de infusão contínua, com mais rápido e completo antagonismo do bloqueio residual no fim do procedimento³⁷. É administrado a pacientes muito enfermos, incluindo aqueles com insuficiência hepática, dano cerebral ou disfunção de múltiplos órgãos, visando permitir ventilação mecânica. A recuperação da atividade neuromuscular normal ocorre usualmente 1-2 horas da interrupção da infusão, independentemente da função dos órgãos de eliminação. Porque 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 pacientes com insuficiência renal. Seus principais efeitos adversos relacionam-se à liberação de histamina, resultando com frequência em eritema local ou geral, às vezes acompanhado de hipotensão, taquicardia ou broncoespasmo⁴⁰. Baixas doses de atracúrio são usadas em pacientes pediátricos submetidos a procedimentos de ambulatorio, de curta duração, em que a reversão farmacológica do bloqueio não está contraindicada. Pequeno ou nenhum efeito de acumulação é visto com doses repetidas de atracúrio. Recuperação prevista em pacientes de qualquer idade é o principal benefício desse agente quando usado em anestesia pediátrica (ver monografia, página 426).

Brometo de pancurônio é antagonista competidor 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 muscarínicos^{36, 37}. Depois de sua administração, observam-se ausência de ação hipotensora e leve aumento de frequência cardíaca e pressão arterial (respectivamente de 20% e 10%, em média)³⁷. Apesar de tais efeitos vagolíticos serem prejudiciais em pacientes com cardiopatia isquêmica ou estenose valvar, relativa constância 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. O pancurônio é parcialmente excretado pelos rins. Em insuficiência renal, sua meia-vida aumenta de 2 para 6 horas.

O pancurônio é considerado fármaco de primeira linha para utilização em unidade de tratamento intensivo. Possibilidade de ser administrado em bolo

oferece vantagens econômicas e reduz risco de acúmulo, taquifilaxia e complicações advindas de bloqueio excessivo ou prolongado. Embora comumente administrado em dose intravenosa em bolo, pode ser usado por infusão contínua, ajustando-se a dose ao grau de bloqueio neuromuscular desejado. 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 tolerada⁴¹ (ver monografia, página 432).

Cloreto de suxametônio é usado em intubação endotraqueal, procedimentos de curta duração e tratamento de laringoespasma, em razão de seu rápido início de ação (30-60 segundos) e ultracurta duração de efeito (5-10 minutos)^{37, 42}. Sob esse aspecto, ainda é o agente de melhor perfil, apesar de apresentar vários efeitos adversos importantes⁴³. Em intubação endotraqueal de emergência, o tempo entre indução da anestesia e intubação da traqueia deve ser o mais breve possível, a fim de proteger os pacientes de aumento de pressão intracraniana ou de aspiração gástrica por vômito ou regurgitação, especialmente em obstetrícia e no caso de trauma, abdome agudo ou obesidade mórbida^{44, 45}. Tal técnica anestésica é chamada de sequência rápida de indução para a qual se emprega suxametônio por seu rápido início e sua curta duração de efeito. Além disso, o desenvolvimento de condições boas ou excelentes de intubação, aos 60 segundos de sua administração, não depende de grau adequado de anestesia. Meta-análise Cochrane⁴⁴ de 37 ensaios clínicos controlados aleatórios (n=2.690) mostrou superioridade de suxametônio sobre rocurônio quanto ao estabelecimento de condições excelentes para indução e intubação. Usando desfecho menos rígido – condições clinicamente aceitáveis de intubação – os dois fármacos não diferiram estatisticamente. No entanto, suxametônio foi clinicamente superior por apresentar duração de ação mais curta. No grupo que recebeu propofol como indutor anestésico (n=1.183), condições semelhantes de intubação também foram obtidas. Não foram informados efeitos adversos relevantes. Outra revisão sistemática⁴⁶ de 21 ensaios clínicos randomizados (n=1.811) comparou rocurônio e suxametônio em dois modelos para intubação de sequência rápida, concluindo serem ambos os fármacos igualmente eficazes quando se utilizou propofol como agente indutor. Suxametônio permanece sendo o bloqueador neuromuscular de escolha para a maior parte das crianças^{45, 47}. No laringoespasma em crianças, suxametônio é agente eficaz. Pode ser administrado por vias intramuscular, intraóssea ou intralingual, em casos de indisponibilidade de acesso venoso⁴⁸. Por sua estrutura símile à de acetilcolina, suxametônio despolariza inicialmente a placa motora, o que é clinicamente expresso por fasciculações musculares (movimentos contráteis incoordenados da musculatura esquelética), de início rápido e curta duração (ver monografia, página 507).

Metilsulfato de neostigmina é anticolinesterásico que reverte o bloqueio de bloqueadores competidores não-despolarizantes, controlando a paralisia respiratória que advém de alta dose desses agentes³⁶. Por inibir também a pseudocolinesterase, prolonga a ação de suxametônio. É o agente mais utilizado, por ter baixo custo, reverter bloqueios profundos e ser disponível na forma parenteral. A dose necessária para reversão depende do grau de bloqueio. Inibição de 50% a 90% da acetilcolinesterase é obtida com 0,03 mg/kg – 0,07 mg/kg, determinando efeito clínico significativo em 2 a 5 minutos, com duração de 30 a 50 minutos. Efeito máximo é obtido com 5 mg em adultos. O término de ação depende de metabolismo hepático (25%-50%) e excreção renal (50%-75%). Na existência de insuficiências hepática ou renal, o tempo de ação é aumentado. Por via subcutânea, é usado para alívio de ileo paralítico e em casos de atonia do músculo detrusor da bexiga. Com esta última indicação, alivia a disúria pós-operatória e encurta o intervalo entre término da operação e o momento da micção espontânea. A administração de neostigmina (ou piridostigmina) com suxametônio

não é indicada, pois prolonga a duração do bloqueio, o que é parcialmente explicado pela inibição da butirilcolinesterase e preservação do agente despolarizante³⁷. A inibição de acetilcolinesterase por neostigmina compromete outras estruturas inervadas pelo sistema nervoso parassimpático, podendo causar salivação, sudorese, lacrimejamento, aumento de secreção brônquica, broncoespasmo, miose e aumento da motilidade intestinal. No sistema cardiovascular, há bradicardia, principalmente em idosos, crianças e pacientes em uso de digitálicos, bloqueadores de canais de cálcio ou betabloqueadores. No nódulo atrio-ventricular (AV), causa retardo de condução, com aparecimento de distúrbios de condução, ritmo juncional ou bloqueio AV. O uso de anticolinesterásicos em cardiopatas e asmáticos deve ser cuidadoso. Para evitar respostas muscarínicas, emprega-se atropina, administrada prévia ou simultaneamente à neostigmina, na dose de 0,015 mg/kg – 0,03 mg/kg. A atropina tem rápido início de ação, 1 a 2 minutos antes da neostigmina. A frequência cardíaca aumenta inicialmente, retornando à condição basal em 5 a 10 minutos³⁶ (ver monografia, página 842).

Referências

1. EVERS, A. S.; CROWDER, C. M.; BALSER, J. R. General anesthetics. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 341 – 368.
2. FERREIRA, M. B. C. Anestésicos gerais e fármacos coadjuvantes. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia Clínica para Dentistas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 179 – 204.
3. REVES, J. R.; GLASS, P. S. A.; LUBARSKY, D. A.; MCEVOY, M. D. Intravenous nonopioid anesthetics. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. p. 317 – 378.
4. FUKUDA, K. Intravenous opioid anesthetics. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. p. 379 – 437.
5. COTÉ, C. J. Pediatric anesthesia. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. p. 2367 – 2407.
6. PAGEL, P. S.; KERSTEN, J. R.; FARBER, N. E.; WARLTIER, D. C. Cardiovascular pharmacology. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. p. 191 – 229.
7. MCQUEEN, A. L.; BAROLETTI, A. S. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann. Pharmacother.*, Cincinnati, Ohio, US, v. 36, p. 1614 – 1619, 2002.
8. MORGAN JR., G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. *Clinical anesthesiology*. 4. ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006. p. 155 – 204, 205 – 236, 263 – 275.
9. VISSERA, E.; SCHUGA, S. A. The role of ketamine in pain management. *Biomed. Pharmacother.*, Paris, v. 60, p. 341-348, 2006.
10. PATEL, P. M.; DRUMMOND J. C. Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. p. 813 – 857.
11. GERETSEGGER, C. et al. Propofol and methohexital as anesthetic agents for electroconvulsive therapy: a randomized, double-blind comparison of electroconvulsive therapy seizure quality, therapeutic efficacy, and cognitive desempenho. *J. Ect. [S.l.]*, v. 23, n. 4, p. 239-243, 2007.
12. FRAGEN, R. J.; AVRAM, M. J. Barbiturates. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Anesthesia*. 5. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. p. 209 – 227.
13. KOMATSU, R. et al. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*, London, v. 62, n. 12, p. 1.266 – 1.280, 2007.
14. WALKER, K. J.; SMITH, A. F.; PITTAWAY, A. Premedication for anxiety in adult day surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3,

- 2009 Art. No. CD002192. DOI: 10.1002/14651858.CD002192.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
15. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British National Formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, March 2009. Disponível em: <<http://www.bnf.org>>.
 16. CATTERALL, W. A.; MACKIE, K. Local anesthetics. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006, p. 369-386.
 17. MATHER, L. E.; TUCKER, G. T. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Carr DB, Horlocker TT, Bridenbaugh PO, eds. *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 48-95.
 18. STRICHARTZ, G. R.; BERDE, C. B. Local anesthetics. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's Anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. p. 573-603.
 19. STRICHARTZ, G. R.; PASTIJN, E.; SUGIMOTO, K. Neural physiology and local anesthetic action. In: COUSINS, M. J. et al. (Eds.). *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*. 4 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 26-47.
 20. SUBRAMANIAM, S.; TENNANT, M. A concise review of the basic biology and pharmacology of local analgesia. *Aust. Dent. J.*, North Sydney, Australia, v. 50, suppl. 2, p. S23-S30, 2005.
 21. NIEMI, G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, [S.l.], v. 19, n. 2, p. 229-245, 2005.
 22. NAFTALIN, L. W.; YAGIELA, J. A. Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent. Clin. North Am.*, Philadelphia, Pa., US, v. 46, p. 733-746, 2002.
 23. RATHMELL, J. P.; LAIR, T. R.; NAUMAN, B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth. Analg.*, Baltimore, Md., US, v. 101, p. S30-S43, 2005.
 24. BUTTERWORTH, J. F. Clinical pharmacology of local anesthetics. In: COUSINS, M. J. et al. (Eds.) *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 96-113.
 25. BROWN, R. S.; RHODUS, N. L. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, Mo., US, v. 100, n. 4, p. 401-408, 2005.
 26. BUTTERWORTH, J. F. Clinical pharmacology of local anesthetics. In: COUSINS, M. J. et al. (Eds.) *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 96-113.
 27. MCLURE, H. A.; RUBIN, A. P. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol.*, Torino, Italia, v. 71, p. 59-74, 2005.
 28. MEECHAN, J. G. Intraoral topical anesthesia. *Periodontology 2000*, Copenhagen, DK, v. 46, p. 56-79, 2008.
 29. LITTLE, C. et al. The use of topical anaesthesia during repair of minor lacerations in Departments of Emergency Medicine: a literature review. *Int Emerg Nurs*, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 99-107, 2009.
 30. EIDELMAN, A. et al. Comparative efficacy and costs of various topical anesthetics for repair of dermal lacerations: a systematic review of randomized, controlled trials. *J. Clin. Anesth.*, Stoneham, Mass., US, v. 17, p. 106-116, 2005.
 31. ZARIC, D; CHRISTIANSEN, C.; PACE, N. L.; PUNJASAWADWONG, Y. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Oxford: Update Software. Art. No. CD003006. DOI: 10.1002/14651858.CD003006.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
 32. HERROEDER, S. et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Surg.*, Philadelphia, Pa., US, v. 246, n. 2, p. 192-200, 2007.

33. NISHIMORI, Mina; BALLANTYNE, Jane C.; LOW, James H. S. Epidural pain relief *versus* systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Oxford: Update Software. Art. No. CD005059. DOI: 10.1002/14651858.CD005059.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
34. DORIAN, P. et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N. Eng. J. Med.*, [S.l.], v. 346, p. 884-890, 2002.
35. MALAMED, S. F. *Manual de anestesia local*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
36. TAYLOR, P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 217-236.
37. NAGUIB, M.; LIEN, C. A. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. p. 481-572.
38. FLOOD, P. The importance of myorelaxants in anesthesia. *Curr. Opin. Pharmacol.*, London, v. 5, p. 322-327, 2005.
39. TURKKAL, D. C. et al. A cross-over, post-electroconvulsive therapy comparison of clinical recovery from rocuronium *versus* succinylcholine. *J. Clin. Anesth.*, Stoneham, Mass., US, v. 20, p. 589-593, 2008.
40. FERREIRA, M. B. C. Relaxantes musculares periféricos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 186-204.
41. MURRAY, M. J. et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit. Care Med.*, Baltimore, Md., US, v. 30, p. 142-156, 2002.
42. SIDDIK-SAYYID, S. M et al. Excellent intubating conditions with remifentanyl-propofol and either low-dose rocuronium or succinylcholine. *Can. J. Anaesth.*, Ontario, Canada, v. 56, n. 7, p. 483-488, 2009.
43. MARTYN, J. A. J. Neuromuscular physiology and pharmacology. In: MILLER, R. D. (Ed.). *Miller's anesthesia*. 6. ed. Philadelphia, USA: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005. p. 859-879.
44. PERRY, J. J.; LEE, J. S.; SILLBERG, V. A. H.; WELLS, G. A. Rocuronium *versus* succinylcholine for rapid sequence induction intubation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2009. Oxford: Update Software. Art. No. CD002788. DOI: 10.1002/14651858.CD002788.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
45. JÖHR, M. Anaesthesia for the child with a full stomach. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, London, v. 20, p. 201-203, 2007.
46. LYSAKOWSKI, C. et al. Impact of the intubation model on the efficacy of rocuronium during rapid sequence intubation: systematic review of randomized trials. *Acta Anaesthesiol. Scand.* Copenhagen, DK, v. 51, n. 7, p. 848-857, 2007.
47. ZELICOF-PAUL, A. et al. Controversies in rapid sequence intubation in children. *Curr. Opin. Pediatr.*, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 355-362, 2005.
48. AL-ALAMI, A. A.; ZESTOS, M. M.; BARAKA, A. S. Pediatric laryngospasm: prevention and treatment. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, London, v. 22, n. 3, p. 388-395, 2009.

**ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS
E MEDICAMENTOS PARA
ALÍVIO DE ENXAQUECA**

2 ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS E MEDICAMENTOS PARA ALÍVIO DE ENXAQUECA

Lenita Wannmacher

2.1 Analgésicos Não-Opíoides e Antipiréticos

Analgésicos não-opíoides – ácido acetilsalicílico, dipirona, ibuprofeno e paracetamol modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento de dor. São indicados por tempo curto, particularmente para dores de tegumento leves e moderadas. Exibem propriedades analgésica e antitérmica. Ácido acetilsalicílico e ibuprofeno compartilham atividade anti-inflamatória. Ácido acetilsalicílico ainda é usado como antitromboembólico. Paracetamol e dipirona são fracos anti-inflamatórios nas doses terapêuticas.

Esses fármacos inibem cicloxigenases (COX-1 e COX-2), enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas, evitando assim sensibilização (hiperalgesia primária) de receptores periféricos de dor e produzindo antialgesia¹. Também apresentam ação antinociceptiva central, pois há cicloxigenases na medula espinhal, as quais têm sido implicadas em sensibilização central, com mudança de limiar de excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Nesse fenômeno, a aplicação de estímulo semelhante ao inicial desencadeia resposta amplificada e de duração mais longa^{2,3}. Sugere-se que paracetamol tenha mecanismo de ação diferente⁴, inibindo centralmente COX-2 e COX-3 (variante de COX-1) e ativando outras vias e receptores envolvidos na produção de dor. Dipirona (metamizol), do grupo das fenazonas, inibe fracamente COX-1 e COX-2 em tecidos periféricos, atuando provavelmente em cicloxigenases cerebrais e inibindo COX-3 em corno dorsal da medula espinhal⁵.

COX-1 é constitutivamente expressa na maioria dos tecidos e catalisa a formação de prostaglandinas com funções homeostáticas, como proteção de mucosa gástrica, autorregulação de fluxo sanguíneo renal, ativação de agregação plaquetária e regulação de homeostase vascular. A inibição dessa enzima por analgésicos não-opíoides é, em grande parte, responsável por reações adversas gastrointestinais e renais¹.

COX-2 é constitutivamente expressa em poucos tecidos, como sistema nervoso central, ossos e certas áreas dos rins. Sua atividade é predominantemente induzida por estados inflamatórios, por meio de citocinas e outros mediadores químicos presentes nas lesões. COX-2 catalisa a formação de prostaglandinas que levam à dor, pela geração de potenciais de ação em neurônios nociceptivos. Atribui-se à sua inibição as propriedades analgésicas, antitérmicas e anti-inflamatórias de analgésicos não-opíoides¹.

O impedimento de formação de prostaglandinas pode justificar a melhor resposta clínica obtida com tratamento precoce. Tratamento de dor instalada (analgesia) é mais difícil, pois já foram desencadeados outros mediadores envolvidos na sensibilidade dolorosa, intensificando a dor. Assim, devem ser estabelecidos esquemas de doses fixas em vez do regime “se necessário”.

Todos os analgésicos não-opíoides têm igual eficácia no tratamento de dores agudas e crônicas de intensidade leve a moderada. Sua escolha tem por base a segurança, conveniência de uso e facilidade de acesso. A segurança decorrente de comparação é critério indispensável para uso desses agentes. Uma vez que nenhum fármaco é inócuo, é considerado risco aceitável aquele que pode ser previsto e, por isso, mais facilmente evitado ou controlado. A análise de comparação da segurança dos analgésicos tem maior importância quando as condições mórbidas às quais se destinam são de pequena complexidade e bai-

xa morbidade, tais como dor dentária, dismenorreia, dor musculoesquelética e enxaqueca, entre outras⁶.

Nas dores leves, o agente selecionado é prescrito na menor dose terapêutica que pode ser dobrada ou triplicada quando há necessidade de maior efeito analgésico. Nesta eventualidade, deve-se cotejar o benefício daí advindo com o maior risco de reações adversas. Analgésicos não-opioides apresentam efeito teto, ou seja, depois de determinada dose, a eficácia analgésica não aumenta mais, apenas os efeitos indesejáveis^{1, 7, 8}.

No controle de febre, todos esses fármacos têm igual eficácia clínica⁹. Paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno suprimem a resposta febril por meio de inibição de síntese de prostaglandina E_2 (PGE_2), na área pré-óptica hipotalâmica e órgãos circunventriculares adjacentes, a qual fora estimulada por pirógenos endógenos (esses, por sua vez, estimulados por pirógenos exógenos). PGE_2 aumenta a adenosina monofosfato cíclico (AMPc), elevando o ponto de equilíbrio (*set-point*) do centro termorregulador hipotalâmico. Isso estimula produção de calor, por meio de tremores, e sua conservação, por vasoconstricção⁹. Aqueles fármacos promovem retorno do ponto de equilíbrio ao normal¹.

A febre por si só é autolimitada e raramente traz graves consequências. Há prova de que altas temperaturas raramente desencadeiam convulsões febris em pacientes não sensíveis (5%-14%), ao contrário da crença vigente^{10, 11}. Quando ocorrem, são benignas e não se relacionam a alterações cognitivas, apresentando baixo risco de crise epilética⁹. Ao contrário, há evidência de que febre se contrapõe a crescimento de bactérias¹⁰ e replicação de vírus. Ainda está relacionada à ativação de reações fisiológicas e imunológicas consideradas benéficas ao organismo¹⁰. No entanto, por ser sintoma comum, principalmente em crianças, costuma ser vigorosamente tratada⁹, com liberal prescrição de antitérmicos mesmo para pequenos aumentos de temperatura corporal¹². O padrão de uso de antitérmicos em adultos tem sido menos estudado, mas parece seguir o mesmo perfil de liberalidade de prescrição.

Ácido acetilsalicílico é opção ao paracetamol, apresentando igual eficácia analgésica e antipirética⁶. Está indicado em cefaleia, dor musculoesquelética transitória, dismenorreia e febre em adultos. No entanto, efeitos adversos limitam seu uso em algumas situações clínicas, como doença péptica, reações idiossincrásicas, síndrome de Reye (em crianças) e acidose metabólica. Reações idiossincrásicas são relacionadas à sensibilidade individual e comumente descritas em pessoas 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 anti-inflamatórios não-esteroides (AINE). Além disso, interage com outros medicamentos, podendo acarretar efeitos adversos (p.ex.: varfarina). Doses analgésicas e antipiréticas de ácido acetilsalicílico são menores do que as anti-inflamatórias. Em revisão Cochrane¹³ de 72 ensaios clínicos aleatórios, duplo-cegos e controlados por placebo ($n=6.550$ adultos), houve benefício significativo com doses orais únicas de 600 mg/650 mg, 1.000 mg e 1.200 mg para tratamento de dores agudas de moderadas a intensas, com número necessário para tratar (NNT), respectivamente, 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 desfecho de pelo menos 50% de alívio da dor. Dose única de 600 mg/650 mg produziu de modo significativo mais sonolência e irritação gástrica que placebo (número necessário para produzir dano – NND – de 28 *versus* 38, respectivamente). Em dores agudas de moderadas a intensas, ácido acetilsalicílico tem clara resposta analgésica dependente de dose, aumentada com duplicação da dose usual. Entretanto, mesmo em dose única, ocorre irritação gástrica em 1 a cada 38 pacientes tratados.

Tratamentos de curta duração podem induzir o aparecimento de pirose, anorexia, náusea, dispepsia (mais frequentes), sangramento, gastrite e erosões gástricas (raras), decorrentes da inibição do efeito citoprotetor gástrico das prostaglandinas (ver monografia, página 369).

Dipirona sódica é largamente empregada no Brasil no tratamento de dor pós-operatória, cólica renal, dor oncológica e enxaqueca, bem como de febre. Porém foi banida em 33 países, por causa da ocorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiossincrásicas (agranulocitose, em potência fatal)¹⁴. Não apresenta eficácia diferente em relação aos demais analgésicos não-opioides. Revisão Cochrane¹³ de 15 ensaios (8 controlados por placebo e 7 por tratamento ativo) mostrou que dose única de 500 mg de dipirona resultou em 73% de pacientes com alívio de ao menos 50% de dor em período de 4-6 horas em comparação a placebo. Em relação a outros analgésicos, as respostas foram similares. A dose oral única de 500 mg mostrou eficácia semelhante à de 400 mg de ibuprofeno. Mais comumente, dipirona relacionou-se à sonolência, ao desconforto gástrico e à náusea. Pequeno ensaio clínico¹⁵ demonstrou eficácia analgésica pós-operatória semelhante entre dipirona e cetoprofeno, administrados intravenosamente, a cada 8 horas, durante 72 horas. Os escores de dor foram semelhantes nos dois grupos durante as primeiras 48 horas. No terceiro dia, houve benefício significativamente maior no grupo cetoprofeno. Na cirurgia de retina, 1 g de dipirona determinou analgesia pós-operatória similar à de 1 g de paracetamol, ambos administrados por via intravenosa, a cada 6 horas, por 24 horas¹⁶. Em ensaio clínico controlado aleatório e duplo-cego¹⁷, a administração intravenosa de 1 g de dipirona ou paracetamol, a cada 6 horas, determinou idêntica eficácia, em avaliação realizada 24 horas depois de cirurgia de câncer de mama. Os dois grupos não diferiram quanto a analgesia, consumo de analgésico opioide de resgate e satisfação com o tratamento. Cinco pacientes que receberam dipirona apresentaram hipotensão, em comparação a nenhum dos que receberam paracetamol. Não houve diferença quanto a outros eventos adversos. Em revisão Cochrane de 11 pequenos ensaios clínicos controlados aleatórios e duplo-cegos (n=1.053) ocorreu eficácia semelhante na comparação de dose única de dipirona com diclofenaco, flurbiprofeno, petidina e indometacina no tratamento de dor moderada a intensa por cólica renal¹³.

A dipirona pode causar anemia hemolítica, anemia aplástica, anafilaxia e graves reações cutâneas, além de broncoespasmo, náusea, vômito, sonolência, cefaleia e diaforese¹⁸. Agranulocitose, reação adversa impossível de ser prevista, não dependente de dose e em potência fatal, ocorre após uso breve, prolongado ou intermitente^{13, 19}. É reação rara, havendo variedade geográfica para sua incidência. Cálculos realizados com base em dados disponíveis sugerem que o uso de dipirona relaciona-se com pelo menos 7.000 casos de agranulocitose por ano no mundo²⁰. Estudo multinacional de casos e controles (LATIN) estimou incidência de anemia aplástica e agranulocitose em países da América Latina, encontrando incidência total de 0,38 casos por milhão, por ano. A dipirona não parece estar associada a maior risco²¹.

Tendo igual eficácia e menor segurança do que outros analgésicos, considera-se que não há razão para seu emprego¹⁴. Haveria indicação apenas para tratamento de febre intensa, não controlada por outras intervenções ou em pacientes que não toleram outros antitérmicos¹⁸ (ver monografia, página 646).

Ibuprofeno serve como substituto do paracetamol e do ácido acetilsalicílico no manejo de dores leves a moderadas, em numerosas situações clínicas. Entre os anti-inflamatórios não-esteroides, ibuprofeno apresenta o menor risco gastrointestinal e é recomendado como representante de primeira escolha^{1, 7}. Meta-análise de casos e controles e estudos de coorte mostrou claras diferenças quanto a risco gastrointestinal de AINE. Ibuprofeno apresenta o menor risco⁸.

Ulceração e sangramento gastrintestinais são infrequentes (inferiores a 1% dos casos), estando usualmente relacionados a tratamentos de longo prazo²². Para a analgesia de adultos, ibuprofeno é tão ou mais eficaz que paracetamol. Em doses únicas, tem atividade analgésica comparável à de paracetamol. Ibuprofeno e paracetamol demonstraram a mesma eficácia no tratamento agudo (três dias) de dor dentária²³. Em crianças, ibuprofeno tem semelhante eficácia analgésica e antitérmica^{24, 25}.

Ensaio clínico (n=166) comparou eficácia antitérmica e segurança de paracetamol (15 mg/kg) e ibuprofeno (7 mg/kg) no tratamento de crianças com temperaturas corporais $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ²⁶. O índice máximo de redução da temperatura foi alcançado durante os primeiros 60 minutos depois da administração de ambos os fármacos. Em crianças entre 5 e 12 anos, ibuprofeno proporcionou temperaturas significativamente menores que paracetamol (ver monografia, página 768).

Paracetamol é agente de primeira escolha, por sua eficácia e maior segurança nas doses recomendadas^{8, 27}. Além disso, pode ser combinado a analgésico opioide, como codeína, para obter aumento de efeito²⁷. Meta-análise mostrou que paracetamol apresenta significativo efeito poupador de morfina, reduzindo em 20% as doses necessárias deste agente²⁸. Apesar de ser equivalente a ácido acetilsalicílico, prefere-se em pacientes com possibilidade de efeitos adversos de salicilatos e em crianças com infecções virais²⁷. Pode ser prescrito a crianças, grávidas e idosos. Em puérperas, é o analgésico não-opioide mais indicado, por não acarretar efeitos indesejáveis ao lactente²⁹. Revisão Cochrane³⁰ de 51 ensaios clínicos aleatórios, duplo-cegos e controlados por placebo (n=5.702 adultos) avaliou a eficácia de dose oral única de paracetamol para tratamento de dores agudas pós-operatórias moderadas e intensas. Aproximadamente metade dos pacientes tratados alcançou pelo menos 50% de alívio da dor em 4 a 6 horas em comparação com 20% dos distribuídos para placebo (NNT de 3,5 e 3,6 com doses de 500 mg e 1000 mg, respectivamente). Logo, a analgesia não se mostrou dependente de dose. Não houve diferença significativa entre paracetamol e placebo quanto a número de participantes que experimentaram qualquer evento adverso. Em pacientes com menos de 18 anos, meta-análise de 17 ensaios clínicos controlados aleatórios e duplo-cegos (n=1.820) demonstrou eficácia analgésica semelhante com dose única de paracetamol ou ibuprofeno (10 mg/kg, para ambos) sobre dores moderadas a intensas²⁴. Incidência de efeitos adversos menores ou graves também foi semelhante entre os dois fármacos.

Ensaio clínico controlado aleatório e duplo-cego (n=464) comparou a eficácia antitérmica de paracetamol (12,5 mg/kg/dose, a cada 6 horas) ou ibuprofeno (5 mg/kg/dose, a cada 8 horas) em monoterapia com administração alternada de ambos os fármacos (a cada 4 horas), por 3 dias, em crianças de 6 a 36 meses³¹. O grupo que recebeu ambos os fármacos alternadamente apresentou temperatura corporal média, consumo de antitérmico e estresse significativamente menores e redução mais rápida da febre em comparação com os outros grupos. Não houve diferenças quanto ao número de visitas a emergências pediátricas ou complicações graves de longo prazo. Ensaio clínico controlado aleatório comparou eficácia antitérmica da administração alternada de paracetamol (15 mg/kg, a cada 4-6 horas, com máximo de 4 doses em 24 horas) e ibuprofeno (10 mg/kg, a cada 6-8 horas, com máximo de 3 doses em 24 horas) com uso isolado de cada um desses fármacos administrados a crianças de 6 meses a 6 anos³². O uso alternado de paracetamol e ibuprofeno foi superior a paracetamol, mas similar a ibuprofeno na redução do período de tempo com febre, durante as primeiras 4 horas de avaliação. A alternância dos fármacos mostrou-se superior a paracetamol e ibuprofeno isoladamente nas primeiras 24 horas. Não houve benefício sobre desconforto ou outros sintomas associados a febre. Efeitos adversos não

diferiram entre os grupos. Optando-se pelo uso dos dois fármacos, os autores recomendaram que todas as doses administradas fossem cuidadosamente anotadas, a fim de evitar administração acidental de dose superior à prescrita³³. Em estudo adicional³⁴, ainda empregando a mesma base de dados, não se observaram grandes diferenças de custo entre os tratamentos. Porém, análise conjunta de resultados clínicos e econômicos indicou que o uso alternado dos fármacos apresentava melhor resultado e não era mais caro, em razão de melhor utilização dos recursos de cuidados de saúde.

Com o uso de doses apropriadas, paracetamol raramente causa efeitos adversos. Hepatotxicidade é extremamente rara com o emprego de doses terapêuticas de paracetamol. Análise crítica dos dados disponíveis na literatura indica que a maior parte dos pacientes com alegada toxicidade hepática por doses terapêuticas de paracetamol, de fato tomaram quantidades excessivas do fármaco. Além disso, são resultados frequentemente provenientes de série de casos, sujeitos a maiores vieses³⁵.

Revisão sistemática de 791 publicações avaliou a ocorrência de insuficiência hepática depois do uso repetido de doses terapêuticas de paracetamol (4 g/dia ou menos), em adultos³⁶. Dos 30.865 indivíduos incluídos em estudos prospectivos, 0,4% apresentou teor de aminotransferase sérica que excedeu o limite superior da normalidade, embora 13,8% tenham usado a máxima dose terapêutica recomendada (3,9 g – 4 g/dia). Em estudos retrospectivos, envolvendo 9.337 pacientes, 96 (1%) apresentaram alanina aminotransferase sérica que excedeu o limite superior da normalidade, 1 (0,01%) foi submetido a transplante hepático e 6 (0,06%) morreram. Alguns desses estudos continham informações sugerindo que pacientes ingeriram doses excessivamente altas de paracetamol, apesar da história de uso de doses terapêuticas.

As doses terapêuticas de paracetamol não exacerbam doença crônica hepática sem atividade, e o metabolismo do fármaco é normal nesses pacientes³⁷. Para pacientes com maior comprometimento de função hepática, em que se observa aumento da meia-vida de eliminação, recomenda-se mudança de esquema para 1 g, administrado três vezes ao dia, com duração de tratamento tão breve quanto possível. Em pacientes com cirrose, uso de paracetamol em doses terapêuticas não esteve relacionado à descompensação hepática aguda, mesmo com ingestão recente de álcool (ver monografia, página 898).

2.2 Analgésicos opioides e Antagonistas

Analgésicos opioides 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 função intelectual. Comumente não eliminam a sensação dolorosa e, sim, reduzem o sofrimento que a acompanha, com os pacientes sentindo-se mais confortáveis. Frequentemente, estes referem que a dor, embora ainda presente, é mais tolerada. Com o uso de maiores doses, no entanto, os opioides alteram a resposta nociceptiva. Dores contínuas são aliviadas mais eficazmente que dores pungentes e intermitentes. Entretanto, em quantidades suficientes, é possível aliviar até mesmo dores intensas causadas por cólicas biliares ou renais³⁸. Em cólica renal, tanto opioides quanto anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) são recomendados para seu tratamento por induzirem significantes reduções de dor. Revisão Cochrane³⁹ mostrou que pacientes tratados com AINE necessitaram de modo significativo menos medicamento de resgate (RR= 0,75; $P = 0,007$). Efeitos adversos predominaram naqueles que receberam opioides, especialmente vômito.

A dor de câncer pode ser excruciante e só responde a opioides. No entanto, esta terapia é controversa por causa da eficácia de longo prazo e efeitos adversos decorrentes.

Revisão sistemática⁴⁰ de 17 estudos (n=3.079) mostrou que muitos pacientes suspenderam tratamento pela insuficiente eficácia analgésica (oral: 11,9%; intratecal: 10,5%; transdérmica: 5,8%) ou efeitos adversos (oral: 32,5%; intratecal: 6,3%; transdérmica: 17,5%). Sinais de dependência física ocorreram em somente 0,05% (1/2.042) dos pacientes e dependência psicológica em 0,43% (3/685). Revisão Cochrane⁴¹ de 42 ensaios clínicos de pequena duração (n=3.084) avaliou efeitos de AINE isolados ou em combinação com opioides para tratamento de dor de câncer. AINE foram comparados a opioides em 23 estudos, não mostrando diferenças significantes, ou havendo pequena significância clínica (tendência à superioridade) quando os fármacos foram combinados em relação a uso isolado. AINE foram mais eficazes do que placebo para dor de câncer. Nos casos de dor inicial do câncer, pode ocorrer episódio de intensificação da dor, com início rápido e duração transitória (em média 30 minutos).

Revisão Cochrane de 4 ensaios aleatórios e controlados por placebo avaliou uso de opioides em monoterapia ou combinação com outros analgésicos no tratamento, por pelo menos 4 semanas, de pacientes com lombalgia crônica, concluindo ser seu valor contestável nesta situação. Um estudo comparou opioides com naproxeno, mostrando que opioides não aliviaram a dor, nem melhoraram função⁴².

O uso de opioide para dor neuropática é controvertido. Revisão Cochrane⁴³ de 23 estudos, com duração curta (menos de 24 horas) ou intermediária (média de 28 dias) mostrou resultados contraditórios com os primeiros, porém os segundos demonstraram eficácia dos opioides no alívio da dor em relação ao placebo ($P < 0,00001$), com predomínio de efeitos adversos, tais como náusea (33%; NND=4,2), obstipação (33%; NND= 4,2), sonolência (29%; NND=6,2), tontura (21%; NND=7,1) e vômito (15%; NND= 8,3). Entre 212 participantes, 23 (11%) suspenderam o tratamento por causa de efeitos adversos. Opioides podem ser combinados a antidepressivos ou anticonvulsivantes utilizados no tratamento de dor crônica neuropática. Se a dor for leve, AINE são eficazes e mostram efeito poupador de opioides. Em dores mais intensas, AINE podem ser combinados a opioides.

Ventilação mecânica usada em neonatos pode ser dolorosa e desconfortável. Revisão sistemática Cochrane⁴⁴ de 13 estudos (n=1.505) comparou opioides a placebo, nenhum tratamento e analgésicos não-opioides nesta condição, avaliando duração do procedimento, letalidade e desfechos neurológicos de crescimento e desenvolvimento. Não demonstrou diferenças significantes com uso de opioides sobre esses desfechos. Neonatos prematuros que receberam morfina levaram mais tempo para alimentar-se pela boca em relação aos controles (diferença média de 2,10 dias; IC 95%: 0,35-3,85). Estudo que comparou morfina a midazolam mostrou escores semelhantes de dor, mas menos efeitos adversos com morfina.

Comumente, efeitos adversos de opioides não causam letalidade e se mostram controláveis ou podem ser prevenidos. Tolerância e dependência física são raras em uso agudo, mas podem ocorrer em qualquer indivíduo submetido de modo prolongado a opioide por prescrição médica. No entanto, 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 transtornos. Em pacientes em situação terminal de vida, a potência de abuso passa a ter importância secundária. Isso também acontece em casos 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 por sedação excessiva, profissionais de saúde, pacientes e suas famílias permanecem temerosos quanto à administração de opioides. Isto faz com que a equipe 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 esquecidas⁴⁵.

Além de analgesia, agentes opioides têm outras propriedades aproveitadas terapeuticamente (antitussígena, antidiarreica, sedativa e vasodilatadora), e algumas que levam a emprego não-médico (euforia, sensação de bem-estar)⁴⁶.

A comparação entre doses únicas de opioides 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 = 16,7⁴⁷.

Citrato de fentanila é analgésico opioide com uso reservado como coadjuvante de anestesia geral ou em unidades de cuidados intensivos (ver item 1.1.3, página 66). Opioides têm sido empregados no manejo de episódios de intensificação aguda da dor de câncer para induzir analgesia de suplemento (tratamento de resgate), em dose proporcional à quantidade regularmente usada durante as 24 horas (ver monografia, página 487).

Cloridrato de naloxona é antagonista puro de opioides, servindo como antídoto para a depressão respiratória que pode acontecer na intoxicação aguda de analgésicos opioides. Não produz analgesia. Sua administração sob uso prolongado pode desencadear síndrome de abstinência, devendo ser empregado com cuidado nessa situação. Em recém-nascidos com depressão respiratória ocasionada por exposição intraútero a opioides, naloxona pode influir na duração do suporte ventilatório dessas crianças em unidade neonatal. Revisão sistemática Cochrane⁴⁸ de 9 estudos comparou naloxona a placebo ou nenhum tratamento, mostrando que o fármaco aumentou a ventilação alveolar nos neonatos nas primeiras 6 horas de vida. No entanto, falta ainda comprovação de que naloxona tenha benefício clinicamente relevante em neonatos com depressão respiratória por exposição intraútero a opioides (ver monografia, página 577).

Fosfato de codeína tem eficácia nas dores leves a moderadas. Em dose única de 65 mg, o efeito analgésico é equivalente ao de ácido acetilsalicílico ou paracetamol (600 mg – 1.000 mg), usados isoladamente no tratamento de dores de leve a moderada intensidade. Com a repetição de doses, o alívio produzido por codeína pode superar o advindo do uso dos dois analgésicos comuns, provavelmente por causa da diminuição de reação emocional à dor. No entanto, a margem de segurança é menor. Em dores leves, opioides fracos podem ser usados como opção analgésica para pacientes com intolerância a ácido acetilsalicílico, já que outros agentes não-opioides semelhantes, como AINE, podem apresentar reação cruzada. Para tratamento de dores moderadas (dentária, esquelética, por lesão de tecidos moles etc.) ou que não respondem a agentes não-opioides isolados, indica-se uso oral de combinação de codeína a analgésico não-opioide (paracetamol). Esta é interação farmacológica racional, por combinar 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 combinação reduz risco de toxicidade. Não há acenuação de reações adversas específicas, por se tratarem de agentes de classes farmacológicas distintas, com diferente perfil de efeitos adversos. É possível reunir os dois fármacos sem usar combinações de doses fixas, já que elas limitam a flexão dos esquemas de administração. Revisão Cochrane atualizada³⁰ de 26 estudos (n=2.295) comparou a eficácia dessa combinação em dose única oral a placebo para dor pós-operatória. Para redução de ao menos 50% de dor em

período de 4-6 horas, NNT foram de 2,2 (IC 95%:1,8-2,9) para 800 mg – 1.000 mg paracetamol + 60 mg de codeína, 3,9 (2,9-4,5) para 600 mg – 650 mg de paracetamol + 60 mg de codeína e 6,9 (4,8-12) para 300 mg de paracetamol + 30 mg de codeína. O tempo necessário para iniciar tratamento de resgate foi de 4 e 2 horas, respectivamente para a combinação e o placebo. Eventos adversos foram maiores com a combinação em comparação a placebo. Quatorze estudos (n=926 participantes) que compararam a combinação à mesma dose de paracetamol isolado confirmaram o maior benefício da combinação, com aumento da duração da analgesia em 1 hora em relação a somente paracetamol. Em altas doses, a eficácia foi maior, sendo também proporcional a efeitos adversos.

Codeína é ainda utilizada como antitussígeno (ver monografia, página 721).

Sulfato de morfina é agonista opioide de origem natural, considerado agente de escolha no manejo de dor aguda intensa e no controle de dor moderada a intensa relacionada ao câncer. É também padrão ouro para comparação de outros analgésicos opioides. Tem início e duração de efeito prolongados. No controle de dores persistentes, tolerância e dependência física são fatores limitantes do uso a longo prazo. A via oral é a mais cômoda para sua administração, precisando haver ajuste de dose, já que morfina sofre metabolismo de primeira passagem, com biodisponibilidade entre 15% e 60%. A duração usual de efeito é de 4 horas. Morfina não tem efeito teto, mas incrementos de dose devem ser pequenos e graduais. Formulação de liberação prolongada pode ser usada a cada 12-24 horas, depois de ser atingida constância com a preparação usual, em torno de 48 horas. Se não há disponibilidade de via oral, a subcutânea é a preferida. Injeções intramusculares não são recomendadas.

Revisão Cochrane atualizada⁴⁹ – em que várias comparações foram feitas com diferentes preparações de morfina oral (liberação retardada *versus* liberação rápida), diferentes concentrações e vias de administração, morfina *versus* outros opioides e não-opioides – concluiu não haver suficiente comprovação para identificar diferenças clínicas entre formulações e medicamentos comparadores. Há prova qualitativa de eficácia de morfina oral comparável à de outros opioides. Há limitada comprovação de que fentanila transmucosa bucal induza mais rápido alívio de dor em comparação a morfina para episódio agudo de dor em pacientes com câncer (*breakthrough pain*).

Morfina é o medicamento de escolha para dor pós-operatória de moderada a intensa (ver monografia, página 991).

2.3 Medicamentos para Alívio da Enxaqueca

O tratamento farmacológico de enxaqueca pode ser agudo (abortivo) ou preventivo (profilático), e pacientes com crises frequentes e graves podem requerer ambas as abordagens. Tratamento agudo de enxaqueca é orientado pela intensidade da crise dolorosa e pela resposta prévia a tratamento, tendo por propósito a cessação da dor. Tratamento de manutenção é reservado para indivíduos com enxaqueca recorrente (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 vida⁵⁰. No tratamento intercrises, pretende-se o espaçamento dos episódios dolorosos e a redução de gravidade e de duração das crises. 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, relacionado à cefaleia de rebote. Vários medicamentos, isoladamente ou em combinação, são usados para controle sintomático das crises: ácido acetilsalicílico, isolado ou com metoclopramida, que se mostra tão eficaz quanto triptanas; paracetamol, isolado ou com cafeína; ibuprofeno (entre os AINE) que melhora a dor em comparação a placebo; er-

gotamina que melhora a dor em comparação a placebo, mas é menos eficaz que triptanas e causa náusea e vômito; triptanas que superam placebo e ergotamina mais cafeína, mas não ácido acetilsalicílico mais metoclopramida, e cujos estudos trazem resultados conflitantes, além de não poderem ser usados por pessoas com doença isquêmica cardíaca⁵¹. A *American Academy of Family Physicians* e o *American College of Physicians of American Society of Internal Medicine*⁵² propõem analgésicos não-opioides (ácido acetilsalicílico e paracetamol), AINE (ibuprofeno) e combinação de cafeína como terapia de primeira linha. Quando houver náusea, 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. Para a profilaxia de enxaqueca, têm sido estudados antidepressivos tricíclicos, bloqueadores beta-adrenérgicos e anticonvulsivantes. Apenas para alguns desses fármacos há provas consistentes sobre eficácia na prevenção de enxaqueca. Medicamentos preventivos são selecionados com base em perfis de efeitos adversos e condições mórbidas coexistentes nos pacientes⁵³.

Alguns pacientes requerem ambas as modalidades de tratamento. Intervenção precoce a cada episódio de dor evita escalonamento para a fase mais grave e pode aumentar a eficácia de tratamento⁵⁴.

Em crianças, a profilaxia de enxaqueca se justifica quando há absenteísmo escolar. No entanto, há pouca verificação sobre a eficácia dos medicamentos neste contexto⁵⁵.

Avaliando a progressão de enxaqueca decorrente de uso excessivo de medicamentos analgésicos, observou-se que AINE, entre os grupos farmacológicos testados, foram os únicos medicamentos protetores nos pacientes com menos de 10 dias de cefaleia no período inicial⁵⁶.

Ácido acetilsalicílico em combinação a metoclopramida mostra-se tão eficaz no alívio da dor quanto sumatriptana e zolmitriptana⁵¹. O fármaco tem sido substituído no tratamento de dores agudas em razão de seus efeitos adversos, principalmente gastrintestinais. Revisão sistemática⁵⁷ de 9 ensaios clínicos aleatórios, duplo-cegos e controlados (n=2.852) por placebo avaliou frequências de eventos adversos (EA) e reações adversas (RAM) relacionadas ao uso de dose única de 1.000 mg de ácido acetilsalicílico em crises de enxaqueca, cefaleias de tensão e dor dentária. Índices de EA foram de 14,9% *versus* 11,1% (NND: 26), respectivamente em pacientes distribuídos para tratamento ativo e placebo, sendo mais comuns os que afetaram sistema gastrointestinal (5,9% *versus* 3,5%; NND: 42). RAM constatadas foram menores: 6,3% *versus* 3,9%, respectivamente para ácido acetilsalicílico e placebo (NND: 42), repercutindo especialmente no trato gastrointestinal (3,1% *versus* 2,0%; NND: 91). EA e RAM foram leves a moderadas. Com tais resultados, a seleção deve guiar-se por eficácia em vez de tolerabilidade (ver monografia, página 369).

Cloridrato de amitriptilina é o antidepressivo mais estudado quanto a efeitos preventivos, tendo resposta cerca de 20% mais alta do que a de placebo. Em crianças também se verificou eficaz⁵⁸. Entre outros representantes, causa mais sedação. Seus principais efeitos adversos se devem à ação atropínica⁵⁹ (ver monografia, página 512).

Cloridrato de propranolol é betabloqueador adrenérgico utilizado na profilaxia de enxaqueca. Em revisão Cochrane, propranolol demonstrou maior eficácia do que placebo (26 estudos). Em 47 ensaios foi comparado a outros betabloqueadores, antagonistas do cálcio e uma variedade de agentes sem que se documentassem nítidas diferenças, embora isso possa ser atribuído a pequenos tamanhos de amostra. Pela falta de estudos de longo prazo, não foi possível definir se seus efeitos são permanentes depois da suspensão da profilaxia. Seus

efeitos adversos são principalmente cardiovasculares e neuropsicológicos⁶⁰. Outros representantes betabloqueadores, posteriormente estudados, mostraram eficácia semelhante, o que sugere efeito de classe⁶¹. Em enxaqueca de crianças, revisão Cochrane⁶² identificou propranolol como tendo eficácia profilática, embora em estudo de insuficiente qualidade metodológica (ver monografia, página 594).

Paracetamol também pode ser utilizado, tendo eficácia bem demonstrada, tanto isoladamente⁶³ quanto em combinação a ácido acetilsalicílico e cafeína⁶⁴. Somente em dose de 1.000 mg foi mais eficaz do que placebo no alívio de dor em 50% por 2 horas (NNT=7,8) em casos de enxaqueca leve a moderada. Em dose de 650 mg, mostrou-se ineficaz⁶⁵. Comparativamente a AINE, mostrou-se menos eficaz no tratamento da crise de enxaqueca (ver monografia, página 898).

Referências

1. BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G. A. Analgesic-antipyretic agents: pharmacotherapy of gout. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 671-715.
2. WU, C. L.; LIU, S. S. Neural blockade: impact on outcome. In: COUSINS, M. J. et al. (Eds.). *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 144-158.
3. SIDDALL, P. J.; COUSINS, M. J. Introduction to pain mechanisms: implications for neural blockade. In: COUSINS, M. J. et al. (Eds.). *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 661-692.
4. SMITH, H. S. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Phys.*, [S.l.], v. 12, p. 269-280, 2009.
5. SCHUG, A. S.; MANOPAS, A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract. Res. Clin. Anesthesiol.*, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 15-30, 2007.
6. WANNMACHER, L. Analgésicos não-opioides. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia Clínica para Dentistas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 205-213.
7. THOMAS, J.; VON GUNTEN, C. F. Pharmacologic therapies for pain. In: VON ROENN, J. H.; PAICE, J. A.; PREODOR, M. E. (Eds.). *Current diagnosis & treatment of pain*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2006. p. 21-37.
8. ONG, C. K. S.; LIRK, P.; TAN, C. H.; SEYMOUR, R. A. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Med. Res.*, [S.l.], v. 5, n. 1, p. 19-34, 2007.
9. GLATSTEIN, M.; SCOLNIK, D. Fever: to treat or not to treat? [Editorial] *World J. Pediatr.*, [S.l.], v. 4, n. 4, p. 245-247, 2008.
10. EL-RHADI, A. S. M. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch. Dis. Child.*, London, v. 93, n. 11, p. 918-920, 2008.
11. WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Febre: mitos que determinam condutas. In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Farmacoterapia baseada em evidências: Temas selecionados*. Brasília: OPAS, v. 1, n. 9, ago. 2004. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/temas>>. Acesso em: 23 ago. 2009.
12. EL-RHADI, A. S. M. Why is the evidence not affecting the practice of fever management? *Arch. Dis. Child.*, London, v. 93, n. 11, p. 918-920, 2008.
13. JAYNE, E. et al. Single dose oral aspirin for acute pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2009. Oxford: Update Software. Art. No. CD002067. DOI: 10.1002/14651858.CD002067.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
14. WANNMACHER, L. Paracetamol versus dipirona: como mensurar o risco? In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Farmacoterapia baseada em evidências: Temas Selecionados*. Brasília: OPAS, v. 2, n. 5, abr. 2005. Disponível em: <www.opas.org.br/medicamentos/temas>. Acesso em: 23 ago. 2009.

15. JOVIC, R.; DRAGICEVIC, D.; KOMAZEC, Z.; SABO, A. Ketoprofen is superior to metamizole in relieving postoperative pain after head and neck tumor operation. *J. Buon.*, [S.l.], v. 13, n. 4, p. 519-523, 2008.
16. LANDWEHR, S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Curr. Med. Res. Opin.*, London, v. 21, n. 10, p. 1.569-1.575, 2005.
17. KAMPE, S. et al. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyrrone for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr. Med. Res. Opin.*, London, v. 22, n. 10, p. 1.949-1.954, 2006.
18. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
19. RAMACCIOTTI, A. S.; SOARES, B. G. O.; ATALLAH, A. N. Dipyrrone for acute primary headaches (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Oxford: Update Software. Art. No. CD004842. DOI: 10.1002/14651858.CD004842.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
20. IBÁÑEZ, L.; VIDAL, X.; BALLARÍN, E.; LAPORTE, J. R. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, New York, v. 60, n. 11, p. 821-829, 2005.
21. HAMERSCHLAK, N. et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin Study: a multicenter study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, New York, v. 64, n. 9, p. 921-929, 2008.
22. BIARNASON, I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon. *J. R. Soc. Med.*, London, v. 100, Suppl. 48, p. 11-14, 2007.
23. BJORNSSON, G. A.; HAANAES, H. R.; SKOGLUND, L. A. 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.*, Oxford, Inglaterra, 2003, v. 55, n. 4, p. 405-412.
24. GOLDMAN, R. D. Efficacy and safety of acetaminophen *versus* ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *J. Pediatr.* Rio de Janeiro, v. 146, n. 1, p. 142-143, 2005.
25. ROBERTSON, J. Review: no evidence exists that paracetamol and ibuprofen differ for short term pain relief or safety in children, but ibuprofen more effectively reduces fever. *Evid. Based. Nurs.*, [S.l.], v. 81, p. 10, 2005.
26. AGUADO, I. C. et al. Antipyretic effectiveness of ibuprofen and paracetamol. *Ann. Pediatr. (Barc.)*, Paris, v. 62, n. 2, p. 117-122, 2005.
27. BERTOLINI, A. et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drugs Reviews*, Auckland, Nova Zelândia, v. 12, n. 3-4, p. 250-275, 2006.
28. REMY, C.; MARRET, E.; BONNET, F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, Inglaterra, v. 94, n. 4, p. 505-513, 2005.
29. SACHS, C. J. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am. Fam. Phys.*, Kansas City, Kan., US, v. 71, p. 913-918, 2005.
30. TOMS, L.; MCQUAY, H. J.; DERRY, S.; MOORE, R. A. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Oxford: Update Software, 2009.
31. SARRELL, E. M.; WIELUNSKY, E.; COHEN, H. A. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, Chicago, US, v. 160, n. 2, p. 197-202, 2006.
32. HAY, A. D. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*, London, v. 337, p. a1.302, 2008.
33. HAY, A. D. et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol. Assess.*, [S.l.], v. 13, n. 27, p. 1-163, 2009.
34. HOLLINGHURST, S. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ*, London, 337, p. a1.490, 2008.

35. GRAHAM, G.; SCOTT, K.; DAY, R. O. Tolerability of paracetamol. *Drug Safety*, Auckland, Nova Zelândia 2005; 28: 227-240.
36. DART, R. C.; BAILEY, E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy*, [S.l.], v. 27, n. 9, p. 1.219-1.230, 2007.
37. KHALID, S. K.; LANE, J.; NAVARRO, V.; GARCIA-TSAO, G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol Hepatol.*, [S.l.], Apr. 24., 2009 [Epub ahead of print]
38. GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Opioid analgesics. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 547-590.
39. HOLDGATE, A.; POLLOCK, T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD004137. DOI: 10.1002/14651858.CD004137.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
40. NOBLE, M. et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J. Pain Symptom. Manage. New York*, v. 35, n. 2, p. 214-228, 2008.
41. MCNICOL, E. D. et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD005180. DOI: 10.1002/14651858.CD005180.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
42. DESHPANDE, A. et al. Opioids for chronic low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD004959. DOI: 10.1002/14651858.CD004959.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
43. EISENBERG, E.; MCNICOL, E. D.; CARR, D. B. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
44. BELLÛ, R. B.; WAAL, K. A.; ZANINI, R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD004212. DOI: 10.1002/14651858.CD004212.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
45. QUIGLEY, C. Opioids in people with cancer-related pain. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication], 31 Jul. 2008. Based on July 2007 search. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.
46. FERREIRA, M. B. C.; HIDALGO, M. P. L.; CAUMO, W. Analgésicos Opióides. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.) *Farmacologia Clínica para Dentistas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 214-230.
47. OXFORD league table of analgesics in acute pain. Oxford: Bandolier, 2007. Disponível em: <<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>>. Acesso em: 24 ago. 2009.
48. MCGUIRE, William; FOWLIE, Peter W. Naloxone for opiate-exposed newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD003483. DOI: 10.1002/14651858.CD003483.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
49. WIFFEN, P. J.; MCQUAY, H. J. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
50. WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Enxaqueca: Mal Antigo Com Roupagem Nova. In: OPAS. *Farmacoterapia baseada em evidências. Temas Seleccionados*. Brasília: OPAS, jul. 2004. v.1 n.8. Disponível em: <www.opas.org.br/medicamentos/temas>.
51. MORILLO, L. E. Migraine headache. *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication], 1 May 2004. Based on August 2003 search. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.

52. GOADSBY, P. J.; LIPTON, R. B.; FERRARI, M. D. Drug therapy: migraine – current understanding and treatment. *New Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 346, p. 257-270, 2002.
53. SILBERSTEIN, S. D. Treatment recommendations for migraine. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, [S.l.], v. 4, n. 9, p. 482-489, 2008.
54. SILBERSTEIN, S. D. Recent developments in migraine. *Lancet*, Minneapolis, US, v. 372, n. 9647, p. 1369-1371, 2008.
55. EILAND, L. S.; JENKINS, L. S.; DURHAM, S. H. Pediatric Migraine: Pharmacologic Agents for Prophylaxis. *Ann. Pharmacother.*, Cincinnati, Ohio, US, v. 41, n. 7, p. 1181-1190, 2007.
56. BIGAL, M. E.; LIPTON, R. B. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology*, [S.l.], v. 71, n. 22, p. 1821-1828, 2008.
57. STEINER, T. J.; VOELKER, M. Gastrointestinal tolerability of aspirin and the choice of over-the-counter analgesia for short-lasting acute pain. *J. Clin. Pharm. Ther.*, Oxford, Inglaterra, GB, v. 34 n. 2, p. 177-186, 2009.
58. EILAND, L. S.; JENKINS, L. S.; DURHAM, S. H. Pediatric Migraine: Pharmacologic Agents for Prophylaxis. *Ann. Pharmacother.*, Cincinnati, Ohio, US, v. 41, n. 7, p. 1181-1190, 2007.
59. SILBERSTEIN, S. D. Preventive migraine treatment. *Neurol. Clin.*, Philadelphia, Pa., US, v. 27, n. 2, p. 429-443, 2009.
60. LINDE, K.; ROSSNAGEL, K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD003225. DOI: 10.1002/14651858.CD003225.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
61. SCHELLENBERG, R. et al. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: an advance on beta-blocker treatment? *Headache*, Chicago, Ill., US, v. 48, n. 1, p. 118-125, 2008.
62. SURESH, V.; STEVEN, R. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009. Art. No. CD002761. DOI: 10.1002/14651858.CD002761.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
63. LIPTON, R. B. et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch. Intern. Med.*, [S.l.], v. 160, p. 3486-3492, 2000.
64. LIPTON, R. B. et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch. Neurol.* [S.l.], v. 55, p. 210-217, 1998.
65. MOORE, A.; MCQUAY, H. Migraine special issue. *Bandolier Extra: Evidence-based health care*. Oxford: [s.d.], Jan. 2002. p. 1-12.



ANTI-INFLAMATÓRIOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

3 ANTI-INFLAMATÓRIOS E MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

Jardel Corrêa de Oliveira

3.1 Anti-inflamatórios não-esteroides

Os anti-inflamatórios não-esteroides atuam reduzindo a síntese de prostaglandinas pela inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2), diferindo na seleção de ação sobre estas. Exercem efeito analgésico, antitérmico e anti-inflamatório. Sua atividade analgésica é semelhante a do paracetamol, sendo este preferente, particularmente em idosos. São comumente utilizados para dor, mas devem ser reservados para osteoartrose grave, quando não for obtido alívio adequado com analgésicos não-opioides, e para doenças articulares inflamatórias, como artrite reumatoide, artrite juvenil, entre outras¹. Importante ressaltar que agem como sintomáticos, não interferindo no decurso destas doenças. Seu uso deve ser evitado em condições em que o processo inflamatório atue como reparador tecidual ou na defesa do organismo, como em traumas pós-cirúrgicos e em infecções. Apresentam efeito teto (platô) pelo qual maiores doses não aumentam a eficácia, mas sim a toxicidade.

A eficácia entre os diferentes anti-inflamatórios não-esteroides é semelhante², mas existe variedade na resposta individual a estes fármacos. Cerca de 60% das pessoas respondem a qualquer anti-inflamatório não-esteroide¹. Quando não é obtida resposta, deve-se substituí-lo por outro de subgrupo diferente. A escolha do fármaco deve se basear no seu perfil de efeitos adversos, número necessário de administrações diárias, custo e experiência de uso. Anti-inflamatórios mais novos tendem a ser mais caros e a ocorrência de efeitos adversos raros e graves podem ser percebidos somente depois de ampla utilização. O número de administrações diárias pode interferir na adesão ao tratamento, mas isto não é relevante no uso por curto prazo.

Todos anti-inflamatórios não-esteroides podem provocar efeitos adversos gastrintestinais, sendo contraindicados em pessoas com úlcera péptica ativa. Os não seletivos devem ser evitados também se houver história prévia de doença ulcerosa péptica¹. Embora o uso de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) possa ser considerado nesta situação², sua vantagem sobre os não seletivos na redução de complicações gastrintestinais parece não se manter a longo prazo³. Esta vantagem também desaparece com uso concomitante de ácido acetilsalicílico em baixas doses^{1,3}. Em pacientes com história de doença péptica que necessitem de uso continuado de anti-inflamatórios não-esteroides para alívio da dor, como naqueles com artrite reumatoide, deve-se considerar a opção de utilizar um medicamento gastroprotetor, como o omeprazol³, combinada a anti-inflamatório não seletivo; especialmente em pessoas com fatores de risco para doenças cardíacas, disfunção ventricular e hipertensão, em que o uso de inibidores seletivos da COX-2 exige cuidado¹.

Estudos comparando anti-inflamatórios não-esteroides não seletivos com inibidores seletivos da COX-2 demonstraram eficácia semelhante^{2,4,5,6}. Estes últimos, além de um custo mais elevado, apresentam aumento no risco de eventos tromboembólicos, como enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, sendo contraindicados nestas situações e na vigência de doença arterial periférica¹.

Os anti-inflamatórios não-esteroides são contraindicados também na insuficiência cardíaca grave, uma vez que podem afetar a função renal, provocando retenção de água e sal. Devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática¹.

Em geral, os anti-inflamatórios não-esteroides não são recomendados na gravidez. Se necessário, o ácido acetilsalicílico é provavelmente o mais seguro, pois não se associa a efeitos teratogênicos em seres humanos. Entretanto, deve ser suspenso antes do parto a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intrauterino do ducto arterioso.

Ácido acetilsalicílico é anti-inflamatório não-esteróide não seletivo com ação analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antiagregante plaquetária⁷. É o mais antigo, menos oneroso e mais estudado. Embora efetivo como analgésico para dor aguda de intensidade moderada a grave, sonolência e irritação gástrica foram verificados como efeitos adversos significantes mesmo depois de dose única. O alívio da dor obtido com ácido acetilsalicílico é muito semelhante, miligrama por miligrama, ao com paracetamol⁸. Efeitos adversos podem incluir também broncoespasmo e reações de pele em pacientes com hipersensibilidade e aumento do tempo de sangramento. Para obter efeito anti-inflamatório semelhante ao dos outros anti-inflamatórios não-esteroides são necessárias doses mais altas (3 g a 4 g). Porém, tais doses são associadas com menor comodidade para o paciente, pela necessidade de administração a cada 6 horas, e com maior frequência de efeitos adversos. Seu uso prolongado em doses elevadas pode causar salicilismo quando a salicilemia está entre 200 microgramas/mL e 450 microgramas/mL de plasma. Este quadro caracteriza-se por zumbido e surdez, podendo ser controlado pela redução da dose. Ácido acetilsalicílico não deve ser utilizado em menores de 16 anos, em razão da possibilidade de síndrome de Reye, caracterizada por encefalopatia e dano hepático. Deve ser particularmente evitado durante o curso de febre e infecções virais em crianças e adolescentes⁷ (ver monografia, página 369).

Ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico com propriedades anti-inflamatória, analgésica e antitérmica. Causa menos efeitos adversos que outros anti-inflamatórios não-esteroides, mas sua atividade anti-inflamatória é mais fraca^{1,7}. Doses de 1,6 g a 2,4 g por dia são necessárias para artrite reumatoide¹. Pode ser usado em crianças como analgésico⁷ e antitérmico⁹. Tem utilidade no tratamento de dor leve a moderada⁷ (ver monografia, página 768).

3.2 Anti-inflamatórios esteroides

Os anti-inflamatórios esteroides ou corticosteroides exercem potente efeito anti-inflamatório (glicocorticoide). Sua ação mineralocorticoide deve ser considerada na escolha do fármaco, uma vez que pode provocar retenção de água e sal, hipertensão e perda de potássio. Corticosteroides com grande efeito mineralocorticoide são úteis na insuficiência suprarrenal, mas esta característica impede seu uso para doenças que necessitem de tratamento por tempo prolongado. Neste caso, como nas doenças reumáticas (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistêmico, entre outras), prefere-se aqueles com pouco efeito mineralocorticoide¹.

As doses de corticosteroides utilizadas têm ampla variedade. Em algumas situações, como dermatite esfoliativa, pênfigo, leucemia aguda e rejeição aguda de transplante, altas doses podem ser necessárias para salvar ou prolongar a vida. Em algumas condições clínicas em que são usados por longo prazo, os efeitos adversos podem superar os problemas causados pela doença. Estes efeitos alteram-se na dependência das doses empregadas e da duração do tratamento. Para reduzi-los a terapia deve ser realizada pelo período mais curto possível e na menor dose clinicamente necessária^{1,7}. Da mesma forma, doses únicas diárias pela manhã (há maior supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal em administração noturna) ou em dias alternados devem ser preferidas a outros esquemas de tratamento. Entretanto, o uso em dias alternados é adequado so-

mente em certos casos e para corticosteroides com pouca atividade mineralo-corticoide e duração de ação relativamente curta⁷.

Os corticosteroides são indicados por via sistêmica em várias situações clínicas, como em doenças reumáticas, doenças inflamatórias intestinais, algumas neoplasias malignas, insuficiência e hiperplasia suprarrenal, doenças imunopáticas e condições alérgicas¹. Na artrite reumatoide são utilizados em pacientes com doença grave ou na presença de vasculite e no controle da atividade da doença durante a terapia inicial com fármacos modificadores de doença reumática. Estudos sugerem que dose baixa de corticosteroide iniciada nos 2 primeiros anos da doença moderada a grave pode reduzir o grau de destruição articular. A menor dose possível deve ser utilizada durante 2 a 4 anos e depois reduzida gradualmente para evitar possíveis efeitos do uso por longo prazo⁷.

Na falha de outras intervenções terapêuticas, seu uso tópico pode ser considerado para doenças inflamatórias da pele, como psoríase, dermatite atópica e dermatite seborreica. Na psoríase, corticosteroides de baixa potência são preferíveis para face e regiões de dobras, enquanto os mais potentes são mais apropriados para couro cabeludo, mãos e pés. Efeito rebote pode ocorrer no término do tratamento, resultando em formas de mais difícil controle na psoríase². Por inalação os corticosteroides tem relevância no tratamento da asma persistente e da rinite não alérgica e alérgica moderada a grave.

Quando possível a via de administração local deve ser preferida ao tratamento sistêmico visando reduzir os efeitos adversos^{1,7}.

A utilização de corticosteroides por longo prazo causa supressão da atividade da glândula suprarrenal, que pode persistir por anos depois da interrupção do tratamento. A retirada abrupta subsequente ao uso por um período prolongado pode provocar insuficiência suprarrenal aguda, hipotensão ou até óbito. Outros sinais e sintomas possíveis são febre, mialgia, artralgia, rinite, conjuntivite, nódulos cutâneos dolorosos e pruriginosos e perda de peso^{1,7}.

A retirada gradual da terapia sistêmica com corticosteroides é necessária se tiverem sido administrados: cursos repetidos recentemente, um curso curto em 1 ano depois da interrupção de tratamento prolongado, mais de 40 mg por dia de prednisolona (ou equivalente), doses repetidas no final do dia ou mais de 3 semanas de tratamento. Também deve ser considerada na vigência de outras possíveis causas de supressão suprarrenal. Durante a retirada a dose pode ser reduzida rapidamente até doses fisiológicas (equivalente a 7,5 mg por dia de prednisolona) e depois mais lentamente^{1,7}.

Quadro 1 – Doses equivalentes de alguns corticosteroides.

CORTICOSTEROIDE	DOSES EQUIVALENTE
betametasona	750 microgramas
dexametasona	750 microgramas
hidrocortisona	20 mg
prednisolona	5 mg
prednisona	5 mg
metilprednisolona	4 mg

Fonte: Adaptado do BNF 57 – British National Formulary¹

No caso de doenças intercorrentes, traumas ou procedimentos cirúrgicos durante corticoterapia prolongada, deve-se aumentar temporariamente a dose do corticosteroide para compensar a diminuição da resposta do córtex suprarrenal. Se a corticoterapia tiver sido interrompida nos últimos meses, é necessário reintroduzi-la de forma temporária^{1,7}.

O uso prolongado de corticosteroides pode causar imunossupressão, aumentando a possibilidade de infecções e sua gravidade. As infecções podem se apresentar de forma atípica ou subclínica, dificultando o seu reconhecimento mesmo em estádios avançados da doença. A utilização, especialmente em altas doses, pode provocar transtornos do humor, distúrbios de comportamento, reações psicóticas e pensamentos suicidas. É necessário cuidado especial em pacientes com história pessoal prévia ou familiar de doenças psiquiátricas¹.

Outros efeitos adversos do uso em longo prazo incluem inibição do crescimento em crianças sem possibilidade de reversão, distúrbios do balanço hídrolítico (levando a edema, hipertensão e hipopotassemia), afinamento da pele, osteoporose, fratura espontânea, glaucoma, miopia, úlcera péptica e diabetes melito^{1,7}. Altas doses podem causar também necrólise avascular do colo femoral e síndrome de Cushing, a qual é caracterizada por face de lua, estrias e acne. Esta é usualmente revertida com a descontinuação do tratamento, que deve ser gradual⁷.

Na gravidez, exceto para profilaxia de síndrome respiratória aguda do recém-nascido, deve-se preferir o uso de prednisona ou prednisolona, pois são inativadas em 88% ao cruzar a placenta. Não há provas convincentes de efeitos teratogênicos relacionados a corticosteroides. Qualquer supressão suprarrenal no neonato, seguindo uma exposição pré-natal, usualmente se resolve de forma espontânea após o nascimento, raramente adquirindo importância clínica. Prednisona ou prednisolona em doses de até 40 mg por dia administradas à puérpera durante a amamentação não causam efeitos sistêmicos no lactente¹.

Betametasona exerce potente atividade glicocorticoide e insignificante mineralocorticoide. Tem longa duração de ação. É utilizada em grávidas com risco de parto prematuro para acelerar a maturidade pulmonar fetal antes do nascimento. Atravessa a placenta rapidamente e em uso por curto período não determina diminuição de crescimento intrauterino¹. Em revisões Cochrane, nas grávidas com risco de parto prematuro, como na vigência de ruptura prematura das membranas e síndromes hipertensivas relacionadas a gravidez, a administração profilática foi efetiva em reduzir mortalidade neonatal, síndrome de angústia respiratória do recém-nascido, hemorragia cerebroventricular, enterocolite necrosante, necessidade de apoio de ventilação, admissão em unidades de cuidado intensivo e infecção sistêmica. Não houve efeito adverso para o nascimento prematuro, nem aumento de risco de óbito materno, corioamnionite ou sepse puerperal^{10,11}. Embora estas revisões não tivessem encontrado provas de benefício em repetir os cursos de administração de corticosteroide em mulheres que permanecessem em risco de parto prematuro; outra revisão Cochrane mais recente avaliou a efetividade e segurança do uso de doses repetidas depois de um curso inicial. Os 5 ensaios selecionados envolveram 2.000 mulheres entre 23 e 33 semanas de gravidez. Na persistência do risco de parto prematuro, a administração de doses repetidas de corticosteroide diminuiu a frequência e gravidade de qualquer doença pulmonar neonatal. Porém, houve redução no peso e circunferência craniana ao nascer e ainda não existem comprovações de benefícios e riscos a longo prazo¹² (ver monografia, página 355).

Dipropionato de beclometasona exerce efeito principalmente tópico. É utilizada para tratamento de asma persistente e rinite não alérgica e alérgica moderada a grave. O uso por inalação oral ou nasal reduz a ocorrência de efeitos adversos sistêmicos^{1,7}. Tem eficácia comprovada no tratamento de asma¹³, reduzindo o risco de exacerbações. O controle dos sintomas é usualmente efetivo depois de 3 a 7 dias de uso⁷. Na rinite alérgica, tem eficácia e segurança semelhante aos demais corticosteroides para uso nasal¹⁴, apresentando, assim como a budesonida, menor custo de tratamento (ver monografia, página 648).

Budesonida é utilizada por inalação no tratamento de rinite não alérgica e alérgica moderada a grave. Tem eficácia e segurança equivalente aos demais corticosteroides de uso nasal para esta indicação¹⁴. O custo de tratamento é menor e semelhante ao de beclometasona, podendo se alterar de acordo com as diferentes apresentações destes dois fármacos. Estudos canadenses demonstraram custo-benefício a favor da budesonida intranasal no tratamento de rinite alérgica sazonal^{15, 16}. Ela pode ser utilizada em dose única diária tanto em crianças como em adultos (ver monografia, página 434).

Dexametasona tem potente ação glicocorticoide e desprezível mineralocorticoide. Tem longa duração de ação e suprime eficientemente a secreção de cortisol por 24 horas. Não se aconselha o uso oral por tempo prolongado, pela grande supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Em revisão Cochrane, a administração de dexametasona antes da extubação reduziu significativamente a necessidade de reintubação da traqueia em recém-nascidos em ventilação com pressão positiva intermitente. Deve ser utilizada naqueles com alto risco para edema e obstrução das vias aéreas, como os que receberam intubações repetidas ou prolongadas. Dada a possibilidade de efeitos adversos do uso sistêmico de corticosteroides, deve-se evitar o uso em recém-nascidos de baixo risco, pois nestes a incidência de falha na extubação é nula¹⁷. Mostrou-se eficaz também na prevenção de náuseas e vômitos depois de cirurgia sob anestesia geral¹⁸. Revisão Cochrane avaliou o uso de dexametasona em meningite bacteriana aguda. Em adultos, diminuiu de modo significativo a mortalidade, a perda auditiva e as sequelas neurológicas. A redução na mortalidade foi maior na meningite pneumocócica. Em crianças, reduziu a perda auditiva, principalmente em meningite por *Haemophilus influenzae*¹⁹. É utilizada também por via tópica, sendo efetiva no tratamento de inflamações oculares do segmento anterior¹ (ver monografias, páginas 619 e 723).

Hidrocortisona possui atividade mineralocorticoide, que resulta em retenção hídrica, o que restringe seu uso por tempo prolongado. Assim, é utilizada no curto prazo para algumas situações de emergência¹, como asma grave e choque anafilático. Em crianças e adultos com asma aguda grave pode se usar outros corticosteroides por via oral^{20, 21}. Naqueles que não toleram esta via de administração, hidrocortisona por via intravenosa na dose de até 400 mg por dia pode ser adequada como conduta inicial nos pacientes que requerem admissão em hospital. Doses mais altas não parecem oferecer vantagens terapêuticas²². A ação anti-inflamatória de hidrocortisona também a torna útil por via tópica no tratamento de condições inflamatórias da pele, como eczema e dermatite de contato, pois provoca menos efeitos adversos, tanto tópicos como sistêmicos. Creme de hidrocortisona a 1% pode ser utilizado por até 7 dias em lesões inflamatórias não infectadas nos lábios e na pele ao redor da boca. Como corticosteroide tópico de baixa potência, esta apresentação de hidrocortisona é útil no tratamento de dermatite atópica em crianças^{1, 7} e para uso na face e regiões de dobras (ver monografia, página 356).

Succinato sódico de metilprednisolona tem ação intermediária, sendo utilizada em terapia de pulso, em altas doses, por via intravenosa (em bolo ou infusão). É indicado em nefropatias, doenças neurológicas, polimiosite, dermatomiosite, no controle de rejeição a enxertos etc. Somente a forma de succinato de sódio admite a via intravenosa. Em revisão Cochrane, seu uso em altas doses, iniciado preferentemente até 8 horas depois de lesão aguda da medula espinhal, foi capaz de melhorar os resultados neurológicos, como a função motora, até 1 ano depois do ocorrido²³. Outra revisão demonstrou benefício da metilprednisolona administrada por até 5 dias na exacerbação aguda da esclerose múltipla. Porém, ainda não há dados suficientes para estimar o efeito na prevenção de

novas exacerbações e na redução de disfunções a longo prazo²⁴ (ver monografia, página 957).

Fosfato sódico de prednisolona tem atividade predominantemente glicocorticoide com duração de ação intermediária. Foi incluída por apresentar forma de solução oral, permitindo o uso para crianças que não conseguem tomar comprimido de prednisona. Ambos os fármacos são utilizados em doses equivalentes miligrama por miligrama. Em crianças é indicada em algumas condições como síndrome nefrótica, asma aguda grave e artrite idiopática juvenil. Na asma aguda, aumentou o número de crianças que receberam alta do hospital nas primeiras 4 horas e diminuiu o número de crises agudas nos próximos 3 meses²¹. Em revisão Cochrane, crianças com síndrome nefrótica que respondem a corticosteroide tiveram uma redução de 33% no número de recaídas com administração diária de prednisolona por 4 semanas, seguido de uso em dias alternados por 6 meses²⁵. Em outra revisão, melhorou a função e força muscular na distrofia muscular de Duchenne com tratamento entre 6 meses a 2 anos. Os benefícios e riscos da terapia por longo prazo não puderam ser avaliados com as comprovações atualmente disponíveis²⁶ (ver monografia, página 727).

Prednisona tem ação semelhante a prednisolona com duração de ação média. É o corticosteroide mais utilizado em doenças que exigem tratamento por longo prazo. Em doses únicas matinais ou em dias alternados propicia menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, com menor ocorrência de efeitos adversos. Tem indicação para várias doenças, tais como asma aguda grave, condições alérgicas, reações de hanseníase do tipo 1 e 2, neoplasias hematológicas, formas graves de líquen plano e doenças reumáticas (artrite reumatoide, artrite temporal ou de células gigantes, poliarterite nodosa, polimiosite e lupus eritematoso sistêmico, especialmente na presença de pleurisia, pericardite ou outras manifestações sistêmicas). Prednisona é mais efetiva que placebo na redução de artralgia, edema articular e dor e na melhora do estado funcional em artrite reumatoide²⁷. Em revisão Cochrane, seu uso em associação com fármacos modificadores de doença reumática nos 2 primeiros anos da doença reduziu o grau de progressão da erosão articular²⁸. Pode ser utilizada no tratamento da asma aguda grave em adultos, com efeitos benéficos semelhantes aos dos corticosteroides por via parenteral²⁰ (ver monografia, página 915).

3.3 Medicamentos modificadores de doença em distúrbios reumatoides e adjuvantes

O processo de destruição cartilaginosa e óssea que ocorre na artrite reumatoide pode ser reduzido por um grupo diverso de fármacos conhecidos como modificadores de doença reumática. Entre eles há os seguintes: hidroxicloroquina, sulfassalazina e metotrexato⁷. Estes atuam sobre a resposta imune, podendo suprimir o processo da doença, mas requerem de 2 a 6 meses de tratamento para resposta terapêutica completa¹. Idealmente o tratamento deve ser iniciado logo no princípio da doença, antes que o dano articular se apresente⁷. Entretanto, como nos primeiros meses o curso de evolução da artrite reumatoide é imprevisível e o diagnóstico incerto, usualmente a terapia se faz com o uso de anti-inflamatórios não-esteroides, que atuam apenas como sintomáticos. Os medicamentos modificadores da doença reumática devem ser introduzidos tão logo o diagnóstico, progressão e gravidade da artrite reumatoide sejam confirmados. Isto pode permitir a redução na dose do anti-inflamatório não-esteróide¹.

O uso dos medicamentos modificadores da doença reumática pode melhorar tanto os sintomas de inflamação articular como manifestações extra-articulares, tais como vasculite. Reduzem a erosão articular, que pode ser avaliada radiologicamente. Também interferem em alguns marcadores de laboratório para a ati-

vidade da doença, diminuindo os valores da velocidade de hemossedimentação, da proteína C reativa e algumas vezes também dos títulos de fator reumatoide¹.

A escolha do fármaco deve levar em conta as comorbidades e preferências do paciente. Metotrexato e sulfassalazina têm eficácia similar e são melhor tolerados do que outras opções terapêuticas. O tratamento deve utilizar um corticosteroide por curto prazo combinado a pelo menos um modificador de doença reumática, em pacientes com artrite reumatoide ativa recentemente diagnosticada, preferentemente em 3 meses do início dos sintomas persistentes. Naqueles com artrite reumatoide controlada, a dose dos medicamentos pode ser cautelosamente reduzida até a menor dose clinicamente efetiva¹.

O uso por longo prazo de modificadores da doença reumática é limitado pela toxicidade. Na ocorrência de efeitos adversos graves ou se não há benefício esperado com 6 meses de tratamento de um fármaco, deve ser descontinuado e substituído por outro. Pode-se considerar o uso de combinações, incluindo metotrexato e pelo menos mais um modificador de doença reumática, mas o aumento da toxicidade pode ser um problema^{1,7}. Em revisão Cochrane, o uso de metotrexato em combinação reduziu de modo significativo a dor e melhorou a função física, mas somente em pessoas com resposta inadequada ao metotrexato. Quando o balanço de eficácia e toxicidade foi levado em conta, o moderado grau de prova não mostrou vantagens estatisticamente significantes entre metotrexato em combinação e monoterapia²⁹.

Efeitos adversos com modificadores de doença reumática ocorrem frequentemente e podem causar risco à vida. A monitoria de laboratório cuidadosa é necessária para evitar toxicidade grave. Distúrbios sanguíneos, como supressão da medula óssea, podem ocorrer com muitos destes medicamentos. Controle com hemograma deve ser feito antes e durante o tratamento. O paciente deve receber aconselhamento para informar prontamente qualquer sintoma inexplicável, como sangramento, hematomas, púrpura, infecção, dor de garganta ou febre⁷.

Ácido fólico é utilizado na prevenção dos efeitos adversos do metotrexato na artrite reumatoide. Em revisão Cochrane, reduziu clinicamente e significativamente 79% dos efeitos adversos orais e gastrintestinais. Já o ácido folínico diminuiu 43%, mas não de forma estatisticamente significativa. Dados sobre os efeitos adversos hematológicos do metotrexato não foram encontrados nos ensaios. Ambos, ácido fólico e ácido folínico não produziram alterações nos índices de atividade da doença quando comparados a placebo. O ácido fólico possui menor custo de tratamento³⁰ (ver monografia, página 372).

Sulfato de hidroxiquina é antimalárico com ação na artrite reumatoide e no lupus eritematoso sistêmico que apresenta melhor perfil de efeitos adversos. Revisão Cochrane demonstrou a eficácia da hidroxiquina no tratamento da artrite reumatoide, sendo que índices de abandono relacionados à toxicidade não diferiram do controle. O abandono de tratamento por falta de eficácia foi maior no grupo placebo³¹. Entretanto, seu benefício a longo prazo ainda não está estabelecido e seu efeito clínico modesto faz com que não seja considerada como primeira escolha. Pode ser considerada para tratamento de artrite reumatoide quando houver disfunção hepática ou renal, sobreposição com lupus eritematoso sistêmico ou preocupação quanto aos efeitos adversos de outros modificadores de doença reumatoide³². Sua eficácia no tratamento de lupus eritematoso discóide foi confirmada em outra revisão Cochrane, na qual também se verificou menos efeitos adversos³³ (ver monografia, página 986).

Metotrexato é o fármaco mais usado em artrite reumatoide na atualidade, sendo considerado como primeira linha de tratamento^{7,34}. Tem sido amplamente utilizado como “padrão ouro” nos ensaios clínicos controlados que avaliam novos modificadores de doença reumática e agentes biológicos. Usualmente é

administrado na dose inicial de 7,5 mg por via oral uma vez por semana, ajustado de acordo com a resposta até o máximo de 15 mg uma vez por semana (ocasionalmente 20 mg)¹. O uso em baixas doses é bem tolerado, mas permanece o risco de distúrbios sanguíneos e de toxicidade hepática e pulmonar⁷. Exige monitoria com hemograma completo (incluindo leucograma e contagem de plaquetas) e testes de função hepática a cada 2 semanas nas primeiras 6 semanas de tratamento e depois mensalmente durante 6 meses. A função renal deve ser avaliada a cada 3 meses^{1,34}. É contraindicado na gravidez e em homens que planejam ter filhos. Pacientes devem ser aconselhados para o uso de contraceptivos por 3 meses depois da interrupção do tratamento. Durante o uso do fármaco deve-se recomendar a abstinência ou restrição do uso de álcool. Em revisão Cochrane, metotrexato teve um benefício clínico substancial e estatisticamente significativo comparado a placebo no tratamento de curto prazo da artrite reumatoide. Entretanto, seu uso esteve relacionado com índice elevado de abandono por efeitos adversos, três vezes superior ao placebo³⁵. Na artrite psoriática, revisão Cochrane demonstrou a eficácia de metotrexato em altas doses por via parenteral. O uso de baixas doses por via oral pode ser efetivo, mas novos ensaios clínicos são necessários para estabelecer sua eficácia³⁶ (ver monografia, página 844).

Fosfato sódico de prednisolona (ver item 3.2 da Seção A, página 727).

Prednisona (ver item 3.2 da Seção A, página 915).

Sulfassalazina tem efeito benéfico na supressão da atividade anti-inflamatória e também pode ser considerada como um fármaco de primeira linha no tratamento da artrite reumatoide. Porém, é mal tolerada por cerca de 25% dos pacientes. Efeitos adversos incluem distúrbios sanguíneos, hepatotoxicidade, reações cutâneas e distúrbios gastrointestinais⁷. As anormalidades sanguíneas ocorrem usualmente nos primeiros 3 a 6 meses de tratamento e são revertidas com a interrupção. A monitoria com hemograma completo (incluindo leucograma e contagem de plaquetas) e testes de função hepática é necessário no início do tratamento e depois mensalmente durante os primeiros 3 meses¹. Pode ser considerada opção ao metotrexato como primeira linha de tratamento, pois é segura na gravidez e pode ser utilizada por homens que pretendem ter filhos, embora possa estar relacionada com oligospermia. É considerada menos tóxica e o consumo de álcool não é proibido³⁷. Em revisão Cochrane, sulfassalazina parece ter um benefício clínico e estatisticamente significativo na atividade da artrite reumatoide. Porém, seus efeitos sobre o estado de saúde global e a progressão radiológica permanecem incertos e parecem ser modestos³⁸. Em ensaios clínicos controlados e aleatórios mostrou-se superior a placebo e hidroxycloquina³⁷ (ver monografia, página 968).

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 articulação de indivíduos com hiperuricemia. Ocorre com maior frequência em homens, obesos e grandes consumidores de álcool. Em geral se manifesta por quadro de monoartrite, com edema e hiperemia articular, mais comum na primeira articulação metatarsofalangiana. Usualmente é tratada com altas doses de anti-inflamatórios não-esteroides. Não é indicado o uso de ácido acetilsalicílico, pois pode aumentar a concentração de urato no plasma. Embora possa ser considerada em pessoas com contraindicação ao uso de anti-inflamatórios não-esteroides, a utilização de colchicina é limitada pelos frequentes efeitos adversos, como diarreia e vômitos^{1,7,39}. Uma alternativa consiste no uso de corticosteroides^{1,39}. Porém, segundo revisão do Clinical Evidence, nenhuma destas opções terapêuticas possui benefício comprovado⁴⁰. Revisão Cochrane também avaliou a utilização de corticosteroides sistêmicos

no tratamento da crise aguda de gota. Não houve diferenças clinicamente relevantes entre corticosteroides por via oral ou parenteral e anti-inflamatórios não-esteroides por via oral e não foram encontrados ensaios controlados por placebo. O grau de provas teve variedade de muito baixo a moderado⁴¹.

A recorrência frequente de crises agudas de gota, a presença de tofos ou de sinais de artrite gotosa crônica indicam a necessidade de tratamento de longo prazo, também chamado de tratamento intercrises. Nestes casos utiliza-se um inibidor da enzima xantina oxidase, o alopurinol, para diminuir a produção de ácido úrico. Embora seja eficaz na redução da uricemia, ainda não está bem determinada sua utilidade no tratamento da gota. Outras intervenções farmacológicas, como o uso de colchicina, e não farmacológicas, como aconselhamento para perda de peso e redução da ingestão de álcool e de alimentos com purina, também não possuem eficácia comprovada⁴⁰.

Alopurinol não deve ser iniciado na vigência de crise aguda de gota, pois pode exacerbá-la e prolongá-la. A introdução da terapia deve ocorrer de 1 a 3 semanas depois de seu término. Ainda assim, o início do tratamento pode precipitar uma crise. Portanto, um anti-inflamatório não-esteróide deve ser utilizado profilaticamente até pelo menos 1 mês da correção de hiperuricemia. O alopurinol é então mantido indefinidamente para prevenção de novas crises. Se durante o tratamento ocorrer uma crise aguda, esta deve ser tratada da forma habitual e o alopurinol mantido na mesma dose^{1,7}. Seu uso não é indicado na presença de hiperuricemia assintomática¹ (ver monografia, página 383).

Ibuprofeno foi o anti-inflamatório não-esteróide escolhido por apresentar o melhor perfil de efeitos adversos, sobretudo gastrintestinais (ver monografia, página 768).

Referências

1. BRITISH National Formulary– BNF 57. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <<https://www.medicinescomplete.com/mc>>.
2. GOTZSCHE, Peter C. NSAIDs. Comparing NSAIDs: Differences in efficacy among oral NSAIDs. In: *Clinical Evidence*, jun. 2007. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1108/1108_I1.jsp>. Acesso em: 29 jul. 2010.
3. ROSTOM, Alaa et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=inflammatory&lang=pt>>. Acesso em: 29 jul. 2010.
4. GARNER, Sarah E. et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=inflammatory&lang=pt>>. Acesso em: 29 jul. 2010.
5. CHEN, Y. F. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. In: *Centre for Reviews and Dissemination*, ©2008. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12008104813>>. Acesso em: 29 jul. 2010.
6. THE FAMILY Practice Inquiries Network. Clinical Inquiries. Are Selective COX-2 inhibitors as effective as NSAIDs in patients with rheumatoid arthritis? In: *American Family Physician*, Kansas City, US, v. 69, n. 3, p. 595-597, fev. 2004. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2004/0201/p595.html>>. Acesso em: 29 jul. 2010.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model Formulary. Geneva, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
8. REES, Jayne et al. Single dose oral aspirin for acute pain. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=inflammatory&lang=pt>>. Acesso em: 29 jul. 2010.

9. ALLAN, G. Michael; SHEVCHUK, Yvonne. Tools for practice: are acetaminophen and ibuprofen equivalent in the treatment of paediatric fever? In: Alberta College of Family Physicians, jun. 2010. Disponível em: <http://www.acfp.ca/tfp_original.php>. Acesso em: 1 ago. 2010.
10. CROWLEY, Patricia. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=inflammatory&lang=pt>>. Acesso em: 3 ago. 2010.
11. ROBERTS, Devender; DALZIEL, Stuart R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=2589&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 5 ago. 2010.
12. CROWTHER, Caroline A.; HARDING, Jane E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=inflammatory&lang=pt>>. Acesso em: 5 ago. 2010.
13. ADAMS, Nick P. et al. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=1298&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 5 ago. 2010.
14. SHEIKH, Aziz; PANESAR, Sukhmeet Singh; SALVILLA, Sarah. Hay fever in adolescents and adults. Treatment of hay fever: corticosteroids (intranasal). In: *Clinical Evidence*, nov. 2009. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/ent/0509/0509_I6.jsp>. Acesso em: 5 ago. 2010.
15. KEITH, P. K.; HADDON, J.; BIRCH, S. NHS Economic Evaluation Database: a cost-benefit analysis using a willingness-to-pay questionnaire of intranasal budesonide for seasonal allergic rhinitis. In: *Centre for Reviews and Dissemination*, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=22000000418>>. Acessado em: 6 ago. 2010.
16. STAHL, E. et al. NHS Economic Evaluation Database: cost-effectiveness analysis of budesonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. In: *Centre for Reviews and Dissemination*, jun. 2001. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=22000000834>>. Acesso em: 6 ago. 2010.
17. DAVIS, Peter G.; HENDERSON-SMART, David J. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=260&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 6 ago. 2010.
18. WARREN, A.; KING, L. Database of abstracts of reviews of effects: a review of the efficacy of dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. In: *Centre for Reviews and Dissemination*, ago. 2009. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12008009468>>. Acesso em: 6 ago. 2010.
19. VAN DE BEEK, Diederik; DE GANS, Jan; MCINTYRE, Peter; PRASAD, Kameshwar. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=inflammatory&lang=pt>>. Acesso em: 6 ago. 2010.
20. DENNIS, Rodolfo J.; SOLARTE, Ivan; RODRIGO, Gustavo. Asthma in adults. Acute asthma treatments: systemic corticosteroids. In: *Clinical Evidence*. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501_I7.jsp>. Acesso em: 8 ago. 2010.
21. KEELEY, Duncan; MCKEAN, Michael. Asthma and other wheezing disorders in children. Acute asthma: corticosteroids (systemic). In: *Clinical Evidence*, ago. 2006. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0302/0302_I4.jsp>. Acessado em: 8 ago. 2010.
22. MANSER, Renée; REID, David; ABRAMSON, Michael J. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=871&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 8 ago. 2010.

23. BRACKEN, Michael B. Steroids for acute spinal cord injury. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=504&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 8 ago. 2010.
24. FILIPPINI, Graziella et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=696&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 8 ago. 2010.
25. HODSON, Elisabeth M.; WILLIS, Narelle S.; CRAIG, Jonathan C. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=816&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 8 ago. 2010.
26. MANZUR, Adnan Y. et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=2045&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 8 ago. 2010.
27. CRISWELL, Limpsey et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=586&id=CD001158&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 8 ago. 2010.
28. KIRWAN, John R.; BIJLSMA, Johannes W. J.; BOERS, Maarten; SHEA, Beverley. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=3658&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 8 ago. 2010.
29. KATCHAMART, Wanruchada et al. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=4292&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 9 ago. 2010.
30. ORTIZ, Zulma et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=436&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 9 ago. 2010.
31. SUAREZ-ALMAZOR, Maria E. et al. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=444&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 9 ago. 2010.
32. WALKER-BONE, Karen; FARROW, Sarah. Rheumatoid arthritis. Comparing different drugs for initial treatment: antimalarial drugs (first-line treatment). In: *Clinical Evidence*, ago. 2007. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1124/1124_I3.jsp>. Acesso em: 9 ago. 2010.
33. JESSOP, Sue; WHITELOW, David A.; DELAMERE, Finola M. Drugs for discoid lupus erythematosus. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=1464&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 9 ago. 2010.
34. WALKER-BONE, Karen; FARROW, Sarah. Rheumatoid arthritis. Comparing different drugs for initial treatment: methotrexate (first-line treatment). In: *Clinical Evidence*, ago. 2007. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1124/1124_I1.jsp>. Acesso em: 9 ago. 2010.
35. SUAREZ-ALMAZOR, Maria E. et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=442&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 10 ago. 2010.
36. JONES, Graeme; CROTTY, Maria; BROOKS, Peter. Interventions for treating psoriatic arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=203&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 10 ago. 2010.

37. WALKER-BONE, Karen; FARROW, Sarah. Rheumatoid arthritis. Comparing different drugs for initial treatment: sulfasalazine (first-line treatment). In: *Clinical Evidence*, ago. 2007. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1124/1124_I1.jsp>. Acessado em: 9 ago. 2010.
38. SUAREZ-ALMAZOR, Maria E. et al. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=443&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 10 ago. 2010.
39. SCHLESINGER, Naomi et al. Colchicine for acute gout. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=3555&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 9 ago. 2010.
40. UNDERWOOD, Martin. Gout. In: *Clinical Evidence*, nov. 2008. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1120/1120.jsp>>. Acesso em: 9 ago. 2010.
41. JANSSENS, Hein J. et al. Systemic corticosteroids for acute gout. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=3298&id=&lang=pt&dblang=&lib=COC>>. Acesso em: 9 ago. 2010.

**ANTIALÉRGICOS E MEDICAMENTOS
USADOS EM ANAFILAXIA**

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 anti-inflamatórios não-esteroides, 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 variedade de gravidade clínica afeta, em diferentes graus, morbidade, mortalidade e qualidade de vida. Em termos epidemiológicos, as alergias têm proporções de problema de saúde pública. Alergias podem ser de instalação rápida (0-30 minutos), acelerada (1-2 horas) e tardia (média de 4 a 6 horas) depois de contato com o alérgeno, apresentando manifestações clínicas múltiplas¹.

Várias são as substâncias e células endógenas envolvidas na alergia: histamina, substância lenta da reação anafilática, leucotrienos, interleucinas, eicosanoides, fator estimulante de colônia granulocítica macrofágica, linfócitos *helper*, gamainterferona (IFN-gama), fator de necrólise tumoral beta e óxido nítrico (NO)². Anafilaxia (choque histamínico ou anafilático) e outras formas de alergia de tipo imediato, mediadas por IgE (reações anafilactoides), devem-se à liberação maciça de histamina, levando à vasodilatação e broncoconstrição marcantes. Em fase mais tardia do processo alérgico, a reação é manifestadamente inflamatória.

Para controle das alergias, propõem-se intervenções não-farmacológicas: redução de exposição aos alérgenos e imunoterapia alérgica, basicamente preventivas, e cirurgia¹. Tratamentos farmacológicos incluem antagonistas específicos das substâncias indutoras e seus antagonistas fisiológicos, tais como: antagonistas de receptores H_1 (anti-histamínicos propriamente ditos: prometa-zina, dexclorfeniramina e loratadina); estabilizadores de membrana de mastócitos (ácido cromoglicólico e nedocromila), vasoconstritores e descongestionantes (epinefrina, efedrina, fenilefrina); glicocorticoides (prednisona, prednisolona, beclometasona, hidrocortisona); anticolinérgicos (brometo de ipratrópio) e antileucotrienos (montelukaste, zafirlucaste).

Anti-histamínicos clássicos bloqueiam receptores H_1 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 marcante que aquela de cura. 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, limitações de dose impedem que se atinjam altas concentrações no receptor, necessárias para competir com a histamina já liberada. Anti-histamínicos H_1 não-seletivos (prometazina, dexclorfeniramina, entre outros) caracterizam-se por apresentar sedação e efeitos anticolinérgicos e orexígenos, muitas vezes limitantes do uso clínico. Anti-histamínicos mais seletivos (por exemplo, loratadina) têm menos efeitos adversos. Em altas doses, alguns antagonistas, como loratadina, também exercem inibição não-competitiva³. Existem antagonistas H_1 para uso tópico e sistêmico. Embora os vários representantes sejam equivalentes terapeuticamente, os pacientes têm respostas individuais diversas aos antagonistas.

Vasoconstritores e descongestionantes contrapõem-se à vasodilatação, ao aumento da permeabilidade capilar, ao edema e à congestão próprios da reação

alérgica. Empregam-se agonistas alfa-adrenérgicos tópicos e sistêmicos (por exemplo, epinefrina) 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 anafiláticas⁴.

Componente inflamatório está presente nos processos alérgicos, pelo que os glicocorticoides são utilizados, admitindo várias vias de administração (respiratória, oral, intramuscular, intravenosa, nasal, conjuntival, cutânea) e preparações farmacêuticas (cremes, pomadas, colírios, aerossóis, soluções, comprimidos, suspensões) 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. Corticosteroides são os mais eficazes fármacos disponíveis para tratamento da rinite alérgica. Atuam sobre todos os sintomas, especialmente obstrução nasal. Efeitos adversos do uso sistêmico levaram ao desenvolvimento de preparações tópicas. 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 prolongado). Em geral, nas indicações cabíveis, corticosteroides superam outros antialérgicos de uso corrente. Corticosteroides tópicos, quando cabíveis, são preferidos aos sistêmicos, pela maior segurança. Revisão sistemática com meta-análise⁵ de nove estudos (n=648) mostrou que corticosteroides nasais tópicos são mais eficazes do que anti-histamínicos tópicos na rinite alérgica, produzindo maior alívio para obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido nasal, gota pós-nasal e sintomas nasais totais e sem alívio de sintomas oculares. Comparação entre corticosteroides tópicos revela eficácia semelhante, embora ocorram diferenças em desfechos secundários nos ensaios clínicos, o que pode dever-se às múltiplas comparações realizadas. Corticosteroides tópicos são indicados no manejo inicial da rinite alérgica persistente, principalmente aquela com gravidade suficiente para exigir procura ao serviço de saúde⁶. Atualmente, o uso de corticosteroides orais na rinite alérgica restringe-se aos pacientes que se apresentam na metade da estação polínica com obstrução nasal total ou têm pólipos nasais relacionados. Colírios com corticosteroides devem ser reservados para tratamento agudo de acometimento alérgico conjuntival grave. O uso prolongado acarreta sérios efeitos adversos.

Ainda se usam anticolinérgicos (como brometo de ipratrópio com efeito efeito broncodilator) e antileucotrienos, recomendados na rinite alérgica e asma brônquica. Na asma persistente leve e moderada, não se mostraram mais eficazes que corticosteroides por inalação, pelo que são considerados apenas medicamentos coadjuvantes⁴.

Maleato de dexclorfeniramina é antagonista H₁ menos sedativo, mas que ainda possui a propriedade de penetrar no sistema nervoso central, pelo que, além de seus efeitos antialérgicos, pode ser usado para diminuir a ansiedade em crianças e idosos. Em urticária aguda de intensidades leve e moderada, urticária colinérgica e urticária crônica, anti-histamínicos clássicos são considerados a primeira escolha. Na rinite alérgica sazonal em adolescentes e adultos, dexclorfeniramina oral é menos eficaz em reduzir sintomas nasais do que corticosteroides intranasais, mas pode ser mais eficaz em reduzir sintomas oculares⁷ (ver monografia, página 823).

Epinefrina (cloridrato ou hemitartarato), por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea, é recurso salvador em choque anafilático, angioedema, laringoespasma, broncoespasma e hipotensão, revertendo sintomas por sua ação vasoconstritora. Deve ser coadjuvada por outras intervenções de suporte (fluidos, oxigênio), e seguida de corticosteroides e anti-histamínicos. Na urticá-

ria aguda grave, recomenda-se epinefrina subcutânea (1:1.000). Tendo atividade simpaticomimética, deve ser usada com cautela em pacientes com hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica e arritmias não controladas, mas faltam provas objetivas sobre a magnitude desse risco (ver monografia, página 549).

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^{1, 8, 9}. 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 ter menor custo de tratamento. Mostra benefício definido na rinite alérgica sazonal de adolescentes e adultos, sendo mais eficaz que placebo em reduzir sintomas e aumentar qualidade de vida em 2 semanas de uso⁷. Ensaio clínico controlado aleatório, realizado em pacientes com essa condição, comparou loratadina, montelucaste e sua combinação a placebo, demonstrando que os três tratamentos ativos superaram significativamente o placebo ($P \leq 0,001$). Porém, efeito de montelucaste/loratadina comparado com loratadina isolada não mostrou diferença significativa¹⁰. Resultados de meta-análises indicam que anti- H_1 e antagonistas de leucotrienos são igualmente eficazes em melhorar sintomas e qualidade de vida de pacientes com rinite alérgica, mas ambos são inferiores a corticosteroides intranasais¹¹. Loratadina e seu congêneres mais recente, desloratadina, parecem tão eficazes quanto os agentes de 1ª geração na urticária crônica. Ensaio clínico controlado aleatório¹² avaliou efeitos de loratadina + montelucaste a montelucaste, loratadina e beclometasona por inalação em monoterapia na asma. Adição de loratadina a montelucaste produziu pequena e não significativa melhora na função respiratória expressa por volume expiratório forçado⁸ e nenhum efeito em outros desfechos da asma. A combinação não superou beclometasona em nenhum desfecho. Loratadina foi comparada a cetotifeno em crianças pequenas com síbilância recorrente, sendo ambos os fármacos considerados eficazes e seguros¹³ (ver monografia, página 819).

Prometazina é antagonista H_1 , selecionado apenas na apresentação de 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 hipnosedativa em pacientes propensos à dependência física com benzodiazepínicos e no controle da agitação psicomotora de quadros psicóticos¹⁴. Cuidado deve ser tomado com a possibilidade de intoxicação, cujo maior sintoma é delírio. Nessa circunstância, administração de carvão ativado reduz a ocorrência de delírio¹⁵. Ainda pode ser usado no controle da êmese, principalmente em quadros graves de cinetose (ver monografia, página 590).

Beclometasona é corticosteroide, com propriedade anti-inflamatória usado por inalação nasal para tratamento de rinite alérgica moderada a grave (ver item 3.2, página 96) (ver monografia, página 648).

Budesonida é corticosteroide, com propriedade anti-inflamatória usado por inalação nasal para tratamento de rinite alérgica moderada a grave (ver item 3.2, página 96) (ver monografia, página 434).

Succinato sódico de hidrocortisona é corticosteroide de ação curta, com propriedades anti-inflamatória e imunossupressora, usado por via intravenosa em situações alérgicas agudas e graves e topicamente em afecções dermatológicas (ver item 3.2, página 96) (ver monografia, página 955).

Fosfato sódico de prednisolona é corticosteroide de ação média, com propriedades anti-inflamatória e imunossupressora, selecionado em forma líquida para crianças sem facilidade de ingerir comprimidos de prednisona (ver item 3.2, página 96) (ver monografia, página 727).

Prednisona é corticosteroide de ação média, com propriedades anti-inflamatória e imunossupressora, sendo preferentemente usada em tratamentos prolongados, pela menor potência de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (ver item 3.2, página 96) (ver monografia, página 915).

Referências

1. LUBIANCA, J. F. Antialérgicos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 329-340.
2. PINHEIRO, R. M.; WANNMACHER, L. Farmacologia dos autocóides. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia Clínica para Dentistas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 129-144.
3. SIMONS, F. E. R. Advances in H₁-antihistamines. *New Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 351, p. 2203-2217, 2004.
4. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British National Formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, Mar. 2009. Disponível em: <<http://www.bnf.org>>.
5. YANEZ, A.; RODRIG, G. J. Intranasal corticosteroids versus topical H₁ receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, Arlington, Ill., US, v. 89, p. 479-484, 2002.
6. WALLACE, D. V. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.*, Saint Louis, Mo., US, v. 122, p. S1-S84, 2008.
7. SHEIKH, A.; PANESAR, S. S.; DHAMI, S.; SALVILLA, S. Seasonal allergic rhinitis in adolescents and adults. In: BMJ Clinical Evidence: 2009. [Web publication], 01 Apr. 2007 (based on September 2005 search). Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.
8. 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>.
9. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British National Formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, Mar. 2009. Disponível em: <<http://www.bnf.org>>.
10. NAYAK, A. S. et al. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combinations with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, Arlington, Ill., US, v. 88, p. 592-600, 2002.
11. VAN HOECKE, H.; VANDENBULCKE, L.; VAN CAUWENBERGE, P. Histamine and leukotriene receptor antagonism in the treatment of allergic rhinitis: an update. *Drugs*, [S.l.], v. 67, p. 2717-2726, 2007.
12. LU, S.; LIU, N.; DASS, S. B.; REISS, T. F. A randomized study comparing the effect of loratadine added to montelukast with montelukast, loratadine, and beclomethasone monotherapies in patients with chronic asthma. *J. Asthma*, Baltimore, Md., US, v. 46, n. 5, p. 465-469, 2009.
13. NGAMPHAIBOON, J.; WIRAWARN, T.; THONGKAEW, T. Prevention of recurrent wheezing in young children by loratadine compared with ketotifen. *J. Med. Assoc. Thai.*, Bangkok, TH, v. 92, n. 3, p. 351-355, 2009.
14. HUF, G.; ALEXANDER, J.; ALLEN, M. H.; RAVEENDRAN, N. S. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 9, 2010. Art. No. CD005146. DOI: 10.1002/14651858.CD005146.pub4. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
15. PAGE, C. B.; DUFFULL, S. B.; WHYTE, I. M.; ISBISTER, G. K. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJM*, Oxford, Inglaterra, v. 102, n. 2, p. 123-131, 2009.

The background is a solid red color. It features several abstract geometric elements: a large, faint, light-red halftone pattern in the top-left corner; a smaller, similar pattern in the bottom-right corner; a series of concentric circles in the top-right corner; and a large, prominent set of concentric circles in the bottom-left corner, with a smaller circle partially overlapping it. Scattered throughout the lower half are various other concentric circles and small dots of different sizes, all in shades of light red.

ANTI-INFECTANTES

5 ANTI-INFECTANTES

5.1 Antibacterianos

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

A introdução dos agentes antimicrobianos na medicina moderna foi um passo gigantesco na diminuição dos coeficientes de morbidade e mortalidade humanas. Nenhum outro grupo de fármacos, ou técnica cirúrgica, teve, até hoje, tanta influência na saúde das populações como a descoberta dos antibióticos.

O sucesso na terapêutica antimicrobiana depende de três elementos: o fármaco, o hospedeiro e o microrganismo. O clínico, ao fazer a escolha do antimicrobiano, deve levar em conta a relação existente entre o microrganismo e o fármaco (sensibilidade), a relação entre o microrganismo e o hospedeiro (doença) e ainda a relação entre o hospedeiro e o fármaco (farmacocinética). Ao não ponderar algumas dessas relações, a escolha e o tratamento podem estar comprometidos¹.

Fatores relacionados ao microrganismo compreendem especialmente sua identificação e sensibilidade. Ao hospedeiro, sua condição imunológica, idade, possibilidade de gravidez, função hepática e renal e ainda o lugar da infecção. Por fim, mas não menos importante, é imperativo o conhecimento do fármaco a ser empregado: seu mecanismo de ação, propriedades farmacocinéticas e toxicidade seletiva.

Dados nacionais e mundiais mostram que é muito grande o número de prescrições desnecessárias ou inadequadas desses medicamentos, além do uso sem prescrição médica. O uso em pediatria (até 10 anos de idade) atinge cerca de 30% da utilização humana. A maioria destas prescrições visa a profilaxia ou a utilização, consciente ou não, em infecções de etiologia viral, propriedades que esses fármacos sabidamente não possuem¹.

O uso desmedido e sem justificação, associado ainda ao uso veterinário e agropecuário, tem levado a situações cada vez mais críticas em virtude da seleção de microrganismos multirresistentes.

A literatura é farta em apontar dados que mostram relação direta entre o uso e os índices de resistência bacteriana, ou seja, quanto mais utilizado, maiores são os índices de resistência ao fármaco e, portanto, menor sua eficácia. Países que adotaram restrições e maior controle para o uso desses medicamentos observam maior eficácia dos antimicrobianos². O uso racional e adequado é indispensável para a manutenção da atividade dessa valiosa classe terapêutica³⁻⁵.

Esse capítulo tratará dos antimicrobianos selecionados pela Rename 2010, subsidiando o prescritor com importantes informações que deverão pautar a escolha do medicamento a ser empregado, dose, via de administração, tempo de terapêutica e uso associado.

Referências

1. FELMINGHAM, D.; GRÜNEBERG, R. N. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, Oxford, v.45, n.2, p.191-203, 2000.
2. CARS, O.; MÖLSTAD, S.; MELANDER, A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*, London, v. 357, n. 9289, p.1851-1853, 2001.
3. MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.

4. GRIJALVA, C. G.; NUORTI, J. P.; GRIFFIN, M. R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US Ambulatory Settings. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, IL, v.302, n.7, p.758-766, 2009.
5. POEHLING, K. A. et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of Pneumococcal conjugate vaccine. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, IL, v.295, n.14, p.1668-1674, 2006.

5.1.1 Penicilinas

Simone Sena Farina e Silvio Barberato Filho

As penicilinas foram os primeiros antimicrobianos usados na terapêutica; de origem natural ou sintética, são amplamente utilizadas para maioria das infecções. São bactericidas e interferem na síntese da parede celular bacteriana. Distribuem-se amplamente no organismo, mas a penetração no sistema nervoso central é pequena, exceto quando as meninges estão inflamadas¹. Geralmente são bem toleradas²; os efeitos adversos mais importantes são as reações de hipersensibilidade¹⁻³. Reações alérgicas a penicilinas ocorrem em 1% a 10% dos pacientes tratados, enquanto as reações de anafilaxia, em menos de 0,05%¹. Deve-se investigar a história prévia de reações alérgicas^{3,4} como forma de prevenir a ocorrência de reações de hipersensibilidade⁴.

Amoxicilina é derivada da amplicilina e apresenta espectro de ação semelhante, entretanto, por ter melhor absorção oral, atinge concentrações séricas e teciduais maiores^{1,3} (ver monografia, página 389).

Amoxicilina + clavulanato de potássio. O ácido clavulânico, um inibidor da betalactamase, não tem atividade antibacteriana significativa, mas em associação com a amoxicilina, amplia o espectro de ação dela e permite o uso contra bactérias resistentes à amoxicilina^{1,3} (ver monografia, página 391).

Ampicilina é uma penicilina de amplo espectro, tendo atividade contra gram-positivos e gram-negativos¹⁻³, mas é inativada por penicilinases, incluindo as produzidas por *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*^{1,3}; muitas cepas de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* spp. e *Shigella* spp. são resistentes³. A ampicilina é uma boa opção apenas quando testes de susceptibilidade estão disponíveis⁵ (ver monografia, página 393).

Benzilpenicilina ou penicilina G possui atividade contra gram-positivos e gram-negativos³, sendo inativada por betalactamases. É administrada por via injetável, pois o ácido gástrico a inativa¹⁻³. Benzilpenicilina potássica é hidrossolúvel, o que permite o uso por via intravenosa⁵. As benzilpenicilinas procaína e benzatina são preparações de ação prolongada utilizadas por via intramuscular^{2,3} (ver monografias, página 416, página 418, página 420).

Oxacilina é uma isoxazolilpenicilina cujo protótipo era a metecilina⁴. É resistente à penicilinase e ao ácido gástrico², sendo utilizada primariamente em infecções por *Staphylococcus aureus* produtores de penicilinase^{4,5}. *Staphylococcus epidermidis* é frequentemente resistente⁴. Cepas de estafilococos resistentes às isoxazolilpenicilinas constituem um problema tanto em hospital quanto fora dele (adquiridas na comunidade)⁴ (ver monografia, página 884).

Referências

1. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.

2. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
4. FUCHS, F. D. Antibióticos betalactâmicos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 360-368.
5. REESE, R. E.; BETTS, R. F. Antibiotic uses. In: BETTS, R. F.; CHAPMAN, S. W.; PENN, R. L. (Ed.). *Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 969-1153.

5.1.2 Carbapenêmicos

Maria Inês de Toledo e Simone Sena Farina

Imipeném, 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. A cilastatina, apesar de ter estrutura semelhante ao imipeném, é desprovida de atividade antimicrobiana¹ e parece ter efeito nefroprotetor². Imipeném é ativo contra muitas bactérias gram-negativas e positivas, aeróbias e anaeróbias, incluindo infecções causadas por *Pseudomonas* e *Acinetobacter* spp. Porém, deve ser reservado para infecções de hospital graves causadas por bactérias altamente resistentes³. Tem atividade sobre microrganismos resistentes a muitos tipos de antibióticos, incluindo outros betalactâmicos, mas não tem atividade contra *S. aureus* resistente a meticilina, *E. faecium* e enterococo resistente a vancomicina². Ademais, a combinação tem mínima resistência cruzada com outros antibióticos⁴.

Ensaios clínicos não mostraram diferenças relevantes entre meropeném e imipeném mais cilastatina². Ertapeném não é ativo contra patógenos atípicos respiratórios e tem limitada atividade contra pneumococos resistentes a penicilina. Contrariamente aos dois outros carbapenêmicos, não é ativo contra *Pseudomonas* e *Acinetobacter* spp² (ver monografia, página 774).

Referências

1. FUCHS, F. D. Antibióticos Betalactâmicos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 360-368.
2. REESE, R. E.; BETTS, R. F. Antibiotic use. In: BETTS, R. F.; CHAPMAN, S. W.; PENN, R. L.; (Ed.). *Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 969-1153.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
4. 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, n. 933.)

5.1.3 Cefalosporinas

Fernando de Sá Del Fiol e Maria Inês de Toledo

As cefalosporinas constituem grande e valioso grupo de antimicrobianos utilizados em clínica. A maioria deriva da cefalosporina original (cefalosporina C)

e são compostas por anel betalactâmico ligado a um anel di-hidrotiazínico. São classificadas em gerações em razão de seu espectro de atividade. Pela semelhança químico-estrutural com as penicilinas, apresentam numerosas características comuns às penicilinas, ou seja, são bactericidas, possuem elevada toxicidade seletiva, boa distribuição corporal, farmacocinética muito semelhante e alguma atividade imunogênica¹. Estima-se que de 1% a 3% dos pacientes tratados com cefalosporinas podem desenvolver algum tipo de reação alérgica. Apresentam como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular, fato que as torna muito seguras, permitindo sua utilização com grande segurança em pediatria, na gravidez e lactação². As cefalosporinas de primeira geração atuam preferentemente em cocos gram-positivos e apresentam pouca atividade frente aos gram-negativos. Os representantes da segunda geração apresentam atividade em bacilos gram-negativos ainda mantendo alguma atividade diante de cocos gram-positivos. As cefalosporinas de terceira geração mostram-se muito eficazes contra bacilos gram-negativos, apresentando menor atividade contra cocos gram-positivos quando comparados aos representantes de primeira e segunda gerações¹. Cefalosporinas de quarta geração apresentam amplo espectro de atividade, atuando contra bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos. Têm ainda maior estabilidade perante as betalactamases¹.

Cefalexina (primeira geração): apresenta grande biodisponibilidade por via oral, sendo de grande valia para tratamento de infecções de pele e tecidos moles para pacientes em tratamento de ambulatorio. Em virtude de sua atividade diante de *E.coli*, aliada à sua grande toxicidade seletiva, é utilizada com sucesso no tratamento de infecções urinárias altas em grávidas e crianças¹ (ver monografia, página 458).

Cefalotina (primeira geração): tem indicação no tratamento de infecções por microrganismos susceptíveis a cefalosporinas de 1ª geração e para preservar o uso de cefazolina para quimioprofilaxia cirúrgica³ (ver monografia, página 459).

Cefazolina (primeira geração): tem indicação na profilaxia de infecções pós-cirúrgicas. Seu grau de ligação às proteínas plasmáticas reduz significativamente seu índice de filtração glomerular, resultando em tempos de meia-vida de 1 a 2 horas⁴. Em procedimentos cirúrgicos mais demorados, pode-se repetir a dose a cada 3 horas⁵ (ver monografia, página 460).

Cefotaxima (terceira geração): apresenta grande atividade frente a aeróbios gram-positivos e gram-negativos. Tem seu uso restrito a infecções por microrganismos resistentes em neonatos. Não deve ser empregada em infecções por *Pseudomonas* spp e enterococos⁶ (ver monografia, página 462).

Ceftazidima (terceira geração): apresenta grande atividade contra *Pseudomonas*. As betalactamases de espectro estendido diminuem de modo significativo a ação da ceftazidima⁷ (ver monografia, página 463).

Ceftriaxona (terceira geração): tem sua principal indicação para o tratamento empírico de meningites e para a gonorreia em dose única. Sua longa meia-vida permite administrações a cada 24 horas, contando ainda com grande penetração tecidual, o que permite seu uso em infecções no sistema nervoso central^{5,6} (ver monografia, página 464).

Referências

1. MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. 2 v.
2. DEL FIOLE, E.; GERENUTTI, M.; GROppo, F.C. *Antibiotics and pregnancy*. *Pharmazie*, Berlin, v.60, n.7, p.483-493, 2005.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação nacional de medicamentos essenciais*: Rename. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
4. WOODS, R. K.; DELLINGER, E. P. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am. Fam. Physician*, Kansas City, v. 57, n. 11, p. 2731-2740, 1998.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>
6. HUGHES, W. T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G. P. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, IL, v. 34, n. 6, p. 730-751, 2002.
7. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX* System. Greenwood Village: Thomson Micromedex, 2009. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br>>

5.1.4 Aminoglicosídeos

Maria Inês de Toledo e Simone Sena Farina

Aminoglicosídeos são antimicrobianos usados principalmente no tratamento de pacientes com infecções graves causadas por bactérias gram-negativas aeróbias. São ineficazes contra anaeróbios¹. Os principais representantes de uso corrente são gentamicina, amikacina, estreptomicina e tobramicina. São bactericidas e todos têm eficácia semelhante. Com o desenvolvimento de antimicrobianos menos tóxicos, o uso de aminoglicosídeos tem sido contestado. No entanto, por terem comprovada eficácia, raro desenvolvimento de resistência bacteriana, pequeno risco de alergias e baixo custo, continuam sendo largamente utilizados, especialmente no tratamento de pacientes internados com infecções graves². Em razão de ototoxicidade e nefrotoxicidade, as doses desses antimicrobianos devem ser muito bem definidas, e seus possíveis efeitos tóxicos em potência devem ter monitoria durante todo o tratamento.

Amikacina é mais resistente às enzimas responsáveis pela inativação de aminoglicosídeos, tendo por isso atividade contra cepas de enterobacteriáceas e *Pseudomonas* resistentes a outros membros do grupo^{1,3}. Para preservar a susceptibilidade bacteriana, o uso deve ser restrito para tratamento de infecções por microrganismos resistentes à gentamicina⁴ (ver monografia, página 972).

Estreptomicina (ver item 5.2.2 na página 128) (ver monografia, página 982).

Gentamicina é o protótipo do grupo. É usada no tratamento de infecções graves, causadas por bacilos gram-negativos aeróbios, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. É empregada em infecções sistêmicas graves, em associação com betalactâmicos e vancomicina, pois estes fármacos aumentam a penetração intracelular da gentamicina, resultando na ampliação do espectro contra bactérias gram-positivas aeróbias e bactérias anaeróbias, e da eficácia do aminoglicosídeo¹ (ver monografia, página 984).

Referências

1. REESE, R. E.; BETTS, R. F. Antibiotic uses. In: BETTS, R. F.; CHAPMAN, S. W.; PENN, R. L. (Eds.). *Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 969-1153.
2. MACHADO, A. R. L. Aminoglicosídeos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 377-381.
3. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação nacional de medicamentos essenciais*: Rename. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

5.1.5 Sulfonamídeos e antissépticos urinários

Fernando de Sá Del Fiol e Maria Inês de Toledo

A quimioterapia moderna teve início com a introdução das sulfonamidas em 1935, alterando de modo significativo as relações entre doenças infectantes e seres humanos. Com a disponibilidade desses fármacos, houve a possibilidade da administração sistêmica de substâncias com propriedades antimicrobianas, dotadas de toxicidade seletiva. São fármacos bacteriostáticos que, por sua semelhança de estrutura com o PABA (ácido p-aminobenzoico), impedem a síntese de ácido fólico bacteriano pela inibição competitiva da di-hidropteroato sintase, enzima responsável pela incorporação de PABA ao ácido di-hidropteroico¹. As sulfonamidas associadas à trimetoprima apresentam grande atividade sinérgica, isto porque a trimetoprima inibe a folato redutase bacteriana, passo seguinte da inibição promovida pelas sulfonamidas. Importante notar que a célula humana também possui essa mesma enzima, que é muito menos afetada em virtude de afinidade da trimetoprima 100.000 vezes maior para a enzima bacteriana².

Nitrofurantoína: trata-se de nitrofurano sintético utilizado na prevenção e tratamento de infecções do trato urinário. Seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido, sugerindo-se uma ação muito semelhante às quinolonas no DNA bacteriano³ (ver monografia, página 872).

Sulfadiazina: absorvida por via oral, com tempo de meia-vida em torno de 10 horas. Pode ser utilizada no tratamento de infecções urinárias não complicadas e toxoplasmose (em associação com pirimetamina)⁴ (ver monografia, página 962).

Sulfametoxazol + trimetoprima: o mesmo perfil farmacocinético dos dois fármacos permitiu sua combinação em doses fixas, apresentando-se, até hoje, como a mais reconhecida associação entre agentes antimicrobianos. 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. diphteriae*, *H. ducrey*, *N. asteroides*, *P. carinii*, *P. pseudomallei*, *Escherichia coli*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*. No entanto, sulfametoxazol + trimetoprima não é ativo contra *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* (e outros anaeróbios), *Treponema pallidum* e enterococos. Indica-se esta combinação em quase todas as formas de infecções urinárias. Não é recomendada no primeiro e terceiro trimestre da gravidez⁴. Pode ser opção no tratamento de infecções por *S. typhi*, eliminando o estado de portador. Tem uso indicado em shigeloses, especialmente nas induzidas por cepas resistentes à ampicilina, diarreia infantil causada por *Escherichia coli*, profilaxia da diarreia dos viajantes e cólera. Sulfametoxazol + trimetoprima tem ainda indicação no tratamento da bronquite aguda, otite média, pneumonite e no tratamento de pneumonia pneumocística em pacientes imunodeprimidos (causada por *Pneumocystis jiroveci*, anteriormente denominado *P. carinii*)⁵ (ver monografia, página 965).

Referências

1. MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. 2 v.

2. HITCHINGS, G. T. The biochemical basis for the antimicrobial activity of septrin. In: BERNSTEIN, L. S.; SALTER, A. J. (Eds.). *Trimethoprin/Sulphamethoxazole in bacterial infections*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973. p. 7-16.
3. SENGUPTA, S. et al. DNA damage and prophage induction and toxicity of nitrofurantoin in *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* cells. *Mutat Res.*, Amsterdam, v. 244, n. 1, p. 55-60, 1990.
4. KLASCO RK. (Ed.). *DRUGDEX System*. Greenwood Village: Thomson Micromedex, 2009. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br>>
5. REESE, R. E.; BETTS, R. F.; GUMUSTOP, B. Handbook of antibiotics. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 446-462.

5.1.6 Macrolídeos

Maria Inês de Toledo e Fernando de Sá Del Fiol

Eritromicina, de origem natural, é o protótipo do grupo dos antibióticos macrolídeos. Diversos congêneres semissintéticos foram produzidos, mas somente azitromicina e claritromicina têm uso clínico corrente. Sua ação pode ser bacteriostática ou bactericida, dependendo de concentrações, tamanho do inóculo e microrganismos infectantes. Podem ser usados em pacientes alérgicos a betalactâmicos¹.

Eritromicina tem espectro antimicrobiano relativamente extenso, incluindo cocos aeróbios gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.), bacilos gram-positivos (*Corynebacterium diphtheriae*), bacilos aeróbios gram-negativos (*Campylobacter foetus*, *Legionella pneumophila* e *Bordetella pertussis*), *Chlamydia* spp., *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae* e o complexo *M. avium*. *Neisseria* spp. não produtora de penicilinase também é sensível. Proporção progressivamente crescente de cepas de *S. pneumoniae* tem-se mostrado resistente a eritromicina e a outros macrolídeos, em particular entre cepas com resistência às penicilinas. *S. aureus* metilicina-resistentes (MRSA) são resistentes a eritromicina. Tem pouca atividade contra *H. influenzae*. Enterobacteriaceae e *Bacteroides fragilis* são usualmente resistentes¹. Estearato de eritromicina é uma possibilidade no tratamento de infecções em pacientes hipersensíveis à penicilina^{1,2}. O uso é limitado primariamente pelos efeitos adversos gastrointestinais (dor epigástrica, diarreia, náusea e vômito)¹ (ver monografia, página 667).

Azitromicina tem, comparativamente à eritromicina, maior atividade contra microrganismos 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)². Não é recomendada se existe a possibilidade de gonorreia porque a resistência a macrolídeos emerge rapidamente quando é usada nesses casos². Em revisão Cochrane³ mostrou-se tão eficaz quanto doxiciclina e igualmente bem tolerada em infecção sexualmente transmissível causada por *Chlamydia trachomatis*, com a vantagem de poder ser usada em grávidas. Idêntico 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 permite a administração em grávidas e 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 apontadas⁴. 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*⁵. Azitromicina é recomendada pela *American Heart Association* como opção para profilaxia de endocardite bacteriana em adultos com alergia à penicilina submetidos a procedimentos orais, respiratórios ou esofágicos. Para

a profilaxia de endocardite bacteriana em crianças, clindamicina em suspensão oral tem sido substituída por azitromicina⁶ (ver monografia, página 414).

Claritromicina apresenta menores concentrações inibitórias mínimas contra bactérias gram-positivas sensíveis, como estreptococos, mas estreptococos e estafilococos resistentes à eritromicina também o são à claritromicina. Deve ter uso preferente em micobacterioses atípicas e erradicação de *Helicobacter pylori* para evitar resistência microbiana a esses microrganismos (ver item 16.3, página 276). A incidência geral de efeitos adversos com claritromicina varia de 4% a 30%, sendo as queixas gastrointestinais, incluindo diarreia, vômito, dor abdominal e alterações do paladar, as mais frequentes⁷ (ver monografia, página 492).

Referências

1. FUCHS, F. D. Macrolídeos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 369-372.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
3. 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.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The Selection and Use of Essential Medicines*. Geneva, 2003. (WHO Technical Report Series, n. 920).
5. SOLOMON, A. W. et al. Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 351, n. 19, p. 962-970, 2004.
6. ADDY, L. D.; MARTIN, M. V. Azithromycin and dentistry – a useful agent? *Br. Dent. J.*, London, v. 197, n. 13, p. 141-143, 2006.
7. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX System*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.

5.1.7 Fluoroquinolonas

Silvio Barberato Filho e Simone Sena Farina

Fluoroquinolonas são ativas contra bacilos e cocos gram-negativos aeróbios, incluindo *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoeae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Apresentam atividade também contra micobactérias, micoplasmas e *Rickettsia*. São menos ativas contra microrganismos gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*)¹. Não há atividade contra a maioria das cepas de *Acinetobacter* e são pouco ativas contra anaeróbios².³ Em bacilos gram-negativos, podem induzir resistência a antimicrobianos de outras classes, como cefalosporinas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos³. Apresentam efeito pós-antibiótico prolongado e meias-vidas relativamente longas, permitindo intervalos de dose de 12 a 24 horas e favorecendo a adesão ao tratamento. Essas vantagens farmacocinéticas não devem apoiar o emprego frequente e sem critério de fluoroquinolonas, mesmo porque o alto custo e a emergência crescente de resistência limitam seu uso. Infecções por microrganismos sensíveis a outros antimicrobianos não devem ser *a priori* tratadas com fluoroquinolonas, cujo uso deve ser preservado para situações em que ocorram bactérias multirresistentes ou contraindicações clínicas aos agentes de primeira linha, como penicilinas, penicilinas associadas a inibidores de betalactamases, macrolídeos e tetraciclina³. Geralmente não são recomendadas para crianças, adolescentes, grávidas e lactantes e devem ser usados com muita cautela por causa de efeitos adversos sobre as articulações^{1,2,4}.

Ciprofloxacino tem amplo espectro, boa biodisponibilidade, boa penetração tecidual, meia-vida longa e relativa segurança. Deve ser reservado ao tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas aeróbias, incluindo *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Neisseria* e *Pseudomonas aeruginosa* (infecções urinárias complicadas, geniturinárias, respiratórias, infecções cutâneas e de tecidos moles, ósseas e articulares, intra-abdominais – junto de metronidazol)^{2,4}. Não deve ser empregado em pneumonia pneumocócica⁴. O uso abusivo determina emergência crescente de resistência microbiana³. (ver monografia, página 524)

Referências

1. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Model Formulary*, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>
3. MACHADO, A. R. L. Fluorquinolonas. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C.; (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 382-391.
4. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.

5.1.8 Glicopeptídeos

Maria Inês de Toledo e Silvio Barberato Filho

A **vancomicina** é o principal representante dos antibióticos glicopeptídeos. É utilizada para enterococo resistente e constitui primeira escolha para tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes a metilicina¹.

Embora os glicopeptídeos sejam ativos contra diversos microrganismos, deve-se restringir seu uso para evitar o aparecimento de resistência, especialmente enterococos resistentes a vancomicina. Dados recentes mostram que *S. aureus* com resistência intermediária a vancomicina têm sido identificados em todo mundo e em muitos casos estão associados a falha no tratamento². Os glicopeptídeos não tem atividade contra anaeróbios e microrganismos gram-negativos.

Teicoplanina, outro representante dos glicopeptídeos, tem em essência a mesma eficácia que a vancomicina³, porém é mais cara⁴. Os efeitos da vancomicina sobre a função renal têm sido contestados, uma vez que outros fármacos nefrotóxicos podem estar envolvidos^{5,6}. Também, a ocorrência de efeitos adversos sobre o rim é menor com as preparações purificadas⁷. Em revisão recente⁸, são reforçadas as recomendações de monitoria da concentração sérica de vancomicina como estratégia para diminuir a ocorrência de nefrotoxicidade. Outros efeitos adversos incluem risco de tromboflebite e reação sistêmica, caracterizada por prurido, rubor, taquicardia e hipotensão, acometendo face, pescoço e tronco (síndrome do homem do pescoço vermelho), provavelmente intermediada por liberação de histamina⁹. Estes efeitos adversos são mais frequentes quando se utiliza infusão rápida, razão pela qual se deve prolongar a infusão por pelo menos uma hora, evitando-se infundir mais de 500 mg em 30 minutos¹ (ver monografia, página 605).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary* 2008. Geneva: WHO; 2008. <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>

2. HOWDEN, B. P.; DAVIES, J. K.; JOHNSON, P. D. et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.*, Washington, DC, v. 23, n.1, p. 99-139, 2010.
3. SVETITSKY, S.; LEIBOVICI, L.; PAUL, M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, DC, v. 53, n. 10, p. 4069-4079, 2009.
4. WOOD, M. J. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Chemother.*, Florence, v. 12, Suppl. 5, p. 21-25, 2000.
5. SIDI, V.; ROILIDES, E.; BIBASHI, E. et al. Comparison of efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin in children with antineoplastic therapy-associated febrile neutropenia and gram-positive bacteremia. *J. Chemother.*, Florence, v. 12, p. 326-331, 2000.
6. HIDAYAT, L. K.; HSU, D. I.; QUIST, R. et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch. Int. Med.*, Chicago, IL, v. 166, p. 2138-2144, 2006.
7. BAILIE, G. R.; NEAL, D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. a review. *Med. Toxicol. Adv. Drug Exp.*, Auckland, v.3, p. 376-386, 1988.
8. RYBAK, M. J.; LOMAESTRO, B. M.; ROTSCAHLER, J. C. et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, IL, v. 49, n.3, p. 325-327, 2009.
9. FUCHS, F. D. Glicopeptídeos, estreptograminas e oxazolidinonas. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 407-410.

5.1.9 Lincosamidas

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

As lincosamidas são bacteriostáticas ou bactericidas, dependendo da concentração, com atividade contra muitos gram-positivos e *Bacteroides* spp. São representadas pela lincomicina e clindamicina, que apresenta maior atividade *in vitro* e maior absorção oral¹.

Clindamicina é um bacteriostático com atividade contra *Streptococcus* e *Staphylococcus* resistentes à penicilina^{2,3}, e a grande número de anaeróbios^{2,3}, especialmente *Bacteroides fragilis*³. É utilizada na profilaxia de endocardite quando as penicilinas não são apropriadas^{2,4}. Seu uso é limitado pelos efeitos adversos², em especial a colite associada a antibióticos, mais frequente com uso de clindamicina do que com outros antibióticos^{2,4}. Este efeito pode ser fatal e ocorre principalmente em mulheres e idosos², sendo necessário suspender o tratamento caso ocorra diarreia^{2,3} (ver monografia, página 526).

Referências

1. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary*, 2008. Geneva, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
3. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.
4. MCEVOY, G.K. (Ed.). *AHFS drug information* 2007. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2007. p. 464-74.

5.1.10 Tetraciclinas

Silvio Barberato Filho e Fernando de Sá Del Fiol

Tetraciclinas são usadas principalmente no tratamento de infecções causadas por *Rickettsia*, *Chlamydia* e *Mycoplasma*, bem como uma variedade de bactérias atípicas gram-negativas e gram-positivas Susceptíveis. Por causa do risco de desenvolvimento de resistência, tetraciclinas são empregadas em infecções causadas por bactérias típicas apenas quando outros anti-infectantes estiverem contraindicados ou forem inefetivos¹. A eficácia bacteriostática dos diversos representantes é semelhante, mas pode haver discreta superioridade de representantes mais lipofílicos, como minociclina e doxiciclina². Tetraciclina é considerada protótipo do grupo, mas doxiciclina apresenta vantagens clínicas e substituiu a tetraciclina na maioria das infecções². Doxiciclina está indicada em infecções por *Rickettsia*, *Chlamydia* (psitacose, ornitose, tracoma, doença inflamatória pélvica, uretrite, salpingite, linfogranuloma venéreo, conjuntivite e prostatite), *Mycoplasma*, *Plasmodium falciparum* (como opção à mefloquina, em profilaxia), *Calymatobacterium granulomatis* (granuloma inguinal), brucelose, cólera e peste^{3,4}. Alterações dentárias (hipoplasia de esmalte e coloração dos dentes) e de crescimento ósseo e rara insuficiência hepática decorrente de infiltração gordurosa em grávidas contraindicam seu emprego nessas e em crianças até os oito anos de idade².

Doxiciclina é a tetraciclina de escolha em virtude de suas vantagens farmacocinéticas, menor toxicidade, maior adesão ao tratamento e boa relação de custo-benefício^{3,5}. Ao contrário das tetraciclinas mais antigas, não há interferência de alimentos². Sua meia-vida propicia administração a cada 12 horas⁵. Tem indicação em infecções sexualmente transmissíveis (DST), pois atua em muitos microrganismos causais². Pode ser empregada como tratamento alternativo de sífilis e gonorreia em paciente alérgico à penicilina³. Além da contraindicação para grávidas e crianças até 8 anos³, não pode ser administrada em pacientes com insuficiência hepática grave³, porfiria^{3,6} ou lúpus eritematoso sistêmico³. No tratamento da febre maculosa, apesar de contestações, a Academia Americana de Pediatria fez recomendação de uso da doxiciclina, independente da idade, por sua maior efetividade em comparação com o cloranfenicol⁷; outros trabalhos têm confirmado a essa proposta^{1,8-10}. (ver monografia, página 543)

Tetraciclina (ver item 5.2.1, página 127) (ver monografia, página 603)

Referências

1. MCEVOY, G. K. (Ed.). *AHFS drug information 2007*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2007. p.422-449.
2. FUCHS, F. D. Tetraciclinas e cloranfenicol. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 373-376.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary, 2008*. Geneva, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>
4. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX System*. Greenwood Village: Thomson Micromedex, 2009. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br>>
5. REESE, R. E.; BETTS, R. F. Antibiotic uses. In: BETTS, R. F.; CHAPMAN, S. W.; PENN, R. L. (Ed.). *Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 969-1153.
6. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.

7. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Rocky Mountain spotted fever. In: PETER, G. (Ed.). *Report of the committee on infectious diseases*. 26. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003. p. 452-454.
8. HOLMAN, R. C. Analysis of risk factors for fatal rocky mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J. Infect. Dis.*, Chicago, Il, v. 184, p. 1437-1444, 2001.
9. MASTERS, E. J. et al. Rocky mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, Il, v. 163, p. 769-774, 2003.
10. PURVIS, J. J.; EDWARDS, M. S. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Baltimore, v. 19, p. 871-874, 2000.

5.1.11 Anfenicóis

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Abrangem cloranfenicol e tianfenicol, antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro de atividade, atuando contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, riquetsias, clamídias e micoplasmas.

Cloranfenicol: é antibiótico produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, microrganismo isolado pela primeira vez em 1947, em amostra de solo coletada na Venezuela, por Burkholder e por pesquisadores da universidade de Illinois¹. Tem como principais indicações as infecções graves no SNC, epiglotite aguda na criança, além de febre tifoide. Apresenta como principal e mais grave efeito, alterações hematológicas importantes, como aquelas observadas na medula óssea. O cloranfenicol afeta o sistema hematopoiético de duas maneiras: por um efeito tóxico relacionado com a dose, que se manifesta em forma de anemia, leucopenia ou trombocitopenia, e por resposta idiossincrática manifestada por anemia aplástica, que, em muitos casos, leva a pancitopenia fatal^{2,3}. Outro importante efeito a ser observado com o uso do cloranfenicol, refere-se à “síndrome cinzenta do recém-nascido”. Tal síndrome geralmente começa entre dois e nove dias (em média quatro dias) do início do tratamento. As manifestações nas primeiras 24 horas consistem em vômitos, recusa à sucção, respiração irregular e rápida, distensão abdominal, períodos de cianose e evacuação de fezes moles de coloração esverdeada. Todas as crianças mostram-se gravemente doentes no final do primeiro dia e, nas 24 horas seguintes, tornam-se flácidas, adquirem coloração acinzentada e apresentam hipotermia³ (ver monografia, página 501).

Referências

1. REYES, B. et al. El cloranfenicol: 40 años después. *Infectologia*, Barcelona, v. 7, n. 4, p. 151-162, 1987.
2. MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. 2 v.
3. DEL FIOLO, F.S.; AVALLONE, A.M. Uso de cloranfenicol na gravidez. *Rev. Eletrônica Farm.*, [S.l.], v. 2, n.1, p.31-37, 2005.

5.1.12 Imidazólicos

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Metronidazol é agente antibacteriano e antiprotozoário (ver item 5.6.2.1, página 149)¹. Tem ampla atividade contra bactérias anaeróbicas como *B. fragilis*, outras espécies de *Bacteroides* e *Fusobacterium* spp e *C. difficile*¹. Também é ativo contra *Helicobacter pylori* (ver item 16.3, página 276)¹. Bactérias Suscetíveis raramente desenvolvem resistência a esse fármaco^{2,3}. Deve ser utilizado com restrições na gravidez e lactação, por apresentar carcinogenicidade em potência

e ser excretado no leite materno². Interage com álcool, produzindo efeito símile ao do dissulfiram, sendo recomendado evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento¹. A administração intravenosa deve ser substituída pela oral, tão logo seja possível, pois os teores séricos obtidos com as duas vias são comparáveis² (ver monografia, página 850).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
2. REESE, R. E.; BETTS, R. F. Antibiotic uses. In: BETTS, R. F.; CHAPMAN, S. W.; PENN, R. L. (Ed.). *Reese and Betts's a practical approach to infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 969-1153.
3. BEHAR, P. Anaerobicidas: metronidazol, clindamicina e lincomicina. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapia racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 400-406.

5.2 Medicamentos usados em endemias focais

5.2.1 Medicamentos para o tratamento do tracoma

Marcus Tolentino Silva

O tracoma é afecção inflamatória ocular, uma ceratoconjuntivite crônica recidivante que, em decorrência de infecções repetidas, produz cicatrizes na conjuntiva palpebral superior, que podem levar à formação de entrópio (pálpebra com a margem virada para dentro do olho) e triquíase (cílios em posição defeituosa nas bordas da pálpebra, tocando o globo ocular). O atrito poderá ocasionar alterações da córnea, provocando graus variados de opacificação, que podem evoluir para a redução da acuidade visual e até a cegueira¹.

Alguns dados epidemiológicos apontam a endemicidade do tracoma em todo o território brasileiro². A Organização Mundial da Saúde, por meio da estratégia SAFE – que dentre as ações inclui o uso de antibióticos –, coloca como meta a erradicação do tracoma até 2020³. No que se refere ao tratamento do tracoma, provas apontam os prováveis benefícios de se lavar o rosto em associação ao uso tópico da tetraciclina; e a incerteza na utilização de antibióticos orais e tópicos⁴. A antibioticoterapia é indicada para afetados com formas ativas do tracoma: inflamatório folicular e/ou inflamatório intenso¹.

Azitromicina é um macrolídeo que contém nitrogênio com ação e estrutura semelhante a eritromicina⁵. Provas decorrentes de grandes ensaios clínicos sugerem que sua administração no controle de regiões endêmicas pode ser uma estratégia de erradicação do tracoma^{6,7} (ver monografia, página 414).

Tetraciclina é um antibacteriano bacteriostático de amplo espectro de atividade que pode ser usado em várias infecções⁵. As provas quanto ao tratamento no tracoma são mais consistentes quando a apresentação tópica está associada à prática de se lavar o rosto⁴ (ver monografia, página 603).

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. *Doenças transmissíveis: tracoma*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21926>.

3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Trachoma control: a guide for programme managers*. Genebra: WHO, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/blindness/publications/tcm%20who_pbd_get_06_1.pdf>.
4. SOLOMON, A. W.; MABEY, D. C. W. Trachoma. *BMJ Clin Evid.*, London, v. 12, p. 706, 2007.
5. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
6. MELESE, M. et al. Comparison of annual and biannual mass antibiotic administration for elimination of infectious trachoma. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, Il, v. 299, n. 7, p. 778-7784, 2008.
7. HOUSE, J. I. et al. Assessment of herd protection against trachoma due to repeated mass antibiotic distributions: a cluster-randomised trial. *Lancet*, London, v. 373, n. 9669, p. 1111-1118, 2009.

5.2.2 Medicamentos para o tratamento da tuberculose

Marcus Tolentino Silva

A tuberculose é grave problema de saúde no Brasil, principalmente quando acomete a população economicamente ativa. A doença ocorre com maior frequência nos grupos com piores condições socioeconômicas: regiões atrasadas, espaços urbanos precários e pessoas que vivem em lugares fechados (presídios, hospitais, creches, abrigos sociais, etc.)¹. A tuberculose é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e pode afetar vários órgãos, sendo mais frequente o pulmão. Sintomas específicos são relacionados ao sítio de infecção e são geralmente acompanhados por febre, sudorese e perda de peso². As intervenções usadas para o tratamento da tuberculose visam curar a doença, reduzir o risco de recidivas, diminuir a falha terapêutica e prevenir mortes, com o mínimo de reações adversas^{3,4}. A farmacoterapia básica nos casos de tuberculose pulmonar consiste em fase inicial intensiva da associação entre rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (dois meses de duração), seguida de fase de manutenção constituída pela associação isoniazida + rifampicina (quatro meses de duração)⁵. A utilização de único medicamento no tratamento da tuberculose (monoterapia) é contraindicada pelo risco de recidivas e resistência bacteriana²⁻⁶.

Estreptomicina é um antibiótico aminoglicosídeo usado no tratamento da tuberculose multirresistente⁷ (ver monografia, página 982).

Etambutol é ativo contra *Mycobacterium tuberculosis* e demais micobactérias não específicas. É usado em associação com outros medicamentos na tuberculose para prevenir ou prorrogar o surgimento de cepas resistentes. Nas regiões com elevados índices de resistência a isoniazida ou nos casos em que não é possível sua determinação, etambutol é recomendado na fase de manutenção⁵. Como fármaco isolado é utilizado em combinação com outros medicamentos na tuberculose multirresistente⁷ (ver monografia, página 552).

Etionamida é fármaco bacteriostático de complemento, de baixo custo, para o tratamento de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos⁵. Preferentemente, deve ser usado por centros especialistas em controle da tuberculose⁶ (ver monografia, página 678).

Isoniazida é potente bactericida com atividade contra a replicação de bacilos⁵. É o principal medicamento usado no tratamento da tuberculose, mesmo em diferentes subgrupos (infectados pelo HIV, doença não-pulmonar, etc.)^{3,4} (ver monografia, página 792).

A combinação de dose fixa **isoniazida + rifampicina** é recomendada pela Organização Mundial da Saúde para reduzir a emergência de resistência bacteriana, uma vez que ela incorpora múltiplos medicamentos e reduz a chance

de resistência bacteriana no caso de monoterapia⁶. Ainda não existem provas conclusivas sobre esses benefícios⁸. De outro lado, a combinação de dose fixa permite simplicidade na prescrição médica e na entrega de medicamentos pela farmácia (o que pode ser muito desejável em serviços de atenção básica em que os profissionais pouco conhecem do tratamento da tuberculose) e melhorar a adesão do paciente ao tratamento, por meio da redução do número de comprimidos⁶ (ver monografia, página 790).

Pirazinamida é um agente bactericida de baixa potência contra *Mycobacterium tuberculosis*, porém, tem potente atividade esterilizante, particularmente em áreas de grande inflamação. É muito efetivo durante os primeiros dois meses de tratamento quando alterações inflamatórias agudas persistem. Seu uso permitiu reduzir o tempo de tratamento e o risco de falha terapêutica⁵ (ver monografia, página 904).

Rifampicina é antibiótico macrocíclico complexo que inibe a síntese do ácido ribonucleico de largo espectro de patógenos microbiológicos. Ele possui ação bactericida e potente efeito esterilizante contra o *Mycobacterium tuberculosis* em meio celular ou extracelular. Considerando que a resistência microbiana pode se desenvolver rapidamente, rifampicina sempre deve ser administrada em combinação com outros medicamentos usados na tuberculose⁵ (ver monografia, página 924).

A combinação de dose fixa **rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol** também é recomendada pela Organização Mundial da Saúde⁶. A prova disponível revela que essa combinação apresenta biodisponibilidade equivalente àquela dos fármacos separados em formulações isoladas⁹⁻¹³. Com essa apresentação, pretende-se melhorar a adesão do paciente ao tratamento (diminuindo a quantidade de comprimidos), facultar a dispensação do produto, simplificar a prescrição médica, restringir a monoterapia e, consequentemente, reduzir a resistência bacteriana⁶ (ver monografia, página 928).

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*. 5. ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2009.
3. ZIGANSHINA, L.; GARNER, P. Tuberculosis (HIV-negative people). *Clin. Evid.*, London, v. 4, p. 904, 2009.
4. PAYNE, B.; BELLAMY, R. HIV: treating tuberculosis. *Clin. Evid.*, London, v. 11, p. 920, 2009.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Treatment of tuberculosis: guidelines*. 4. ed. Genebra: WHO, 2010.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Model Formulary 2008*. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2008.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf. Acesso em: 11.06.2010.
8. THE RATIONALE for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Org.*, Geneva, v. 79, p. 61-79, 2001.
9. ZWOLSKA, Z. et al. Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from fixed-dose combination capsules. *Pol. Int J Tuberc Lung Dis.*, Paris, v.10, p. 824-830, 1998.

10. PANCHAGNULA, R. et al. Bioequivalence study of rifampicin in fixed-dose combination of rifampicin and isoniazid vs. separate formulations. India. *Method. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*; v. 21, n. 9, p. 625-628, 1999.
11. PANCHAGNULA, R. et al. Bioequivalence of rifampicin when administered as a fixed-dose combined formulation of four drugs versus separate formulations. India. *Method. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, Barcelona, v. 22, n.9, p. 689-694, 2000.
12. AGRAWAL, S. et al. Assessment of bioequivalence of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. India. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 233, n. 1-2, p. 169-177, 2002.
13. AGRAWAL, S. et al. Bioequivalence assessment of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a fixed dose combination of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol vs. separate formulations. India. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, München, v. 40, n. 10, p. 474-481, 2002.

5.2.3 Medicamentos para o tratamento da hanseníase

Marcus Tolentino Silva

A melhoria das condições de vida e o avanço do conhecimento científico modificaram significativamente o quadro da hanseníase, que atualmente tem tratamento e cura. No Brasil, cerca de 47.000 casos novos são identificados a cada ano¹. O tratamento polioquimioterápico recomendado pela Organização Mundial da Saúde é associação segura e efetiva que evita a recidiva². Em razão do risco de resistência microbiana aos fármacos e a impossibilidade de cura da doença com um só deles, o uso de único fármaco no tratamento da hanseníase não é recomendado^{1,2}.

A escolha do esquema poliquimioterápico tem por base a classificação da hanseníase. Para a forma paucibacilar (casos com até cinco lesões de pele) é recomendada a associação rifampicina e dapsona durante seis meses. Para a forma multibacilar (casos com mais de cinco lesões de pele) é recomendada a associação rifampicina, dapsona e clofazimina por 12 meses^{1,2}.

Principalmente na forma multibacilar – antes, durante ou depois do tratamento – é possível a ocorrência de reações hansênicas, que são a principal causa de lesões dos nervos e de incapacidades provocadas pela hanseníase, classificadas em dois tipos. Para a reação tipo 1, ou reação reversa, é recomendada a prednisona, conforme avaliação clínica; e para a reação tipo 2, ou eritema nodoso hansênico, é recomendada a talidomida como primeira escolha. Na impossibilidade de administração de talidomida, recomenda-se o uso de prednisona¹.

Clofazimina é um antimicobacteriano com propriedades anti-inflamatórias usado na poliquimioterapia da forma multibacilar³. As provas de uso são provenientes de séries de casos, uma vez que ensaios clínicos envolvendo placebo ou ausência de tratamento são considerados antiéticos⁴ (ver monografia, página 495).

Dapsona é um dos componentes da poliquimioterapia usada nas duas formas de hanseníase³. No tratamento de caso paucibacilar, é recomendada em associação a rifampicina por causa do risco de resistência do bacilo. Para o tratamento de caso multibacilar, as provas também são provenientes de séries de casos⁴. Revisão sistemática de boa qualidade metodológica aponta o uso do medicamento na profilaxia de comunicantes. No entanto, os critérios para indicação da quimioprofilaxia e qual o melhor esquema de administração ainda não estão completamente definidos⁵ (ver monografia, página 617).

Prednisona é um corticosteroide biologicamente inerte que é convertido no fígado para prednisolona³. Os corticosteroides empregados no tratamento de dano em nervos na hanseníase foram analisados em revisão Cochrane⁶ que concluiu que provas decorrentes de três ensaios clínicos controlados aleatórios não

mostraram um efeito significativo a longo prazo tanto na incapacidade sensorial leve como na incapacidade da função do nervo de modo permanente, e que um regime de corticosteroides com duração de cinco meses foi significativamente mais benéfico do que um regime de corticosteroides de três meses (ver monografia, página 915).

Rifampicina é um antimicobacteriano do grupo das rifamicinas que é usada no tratamento de várias infecções por micobactérias e outros organismos susceptíveis. Normalmente, para prevenir microrganismos resistentes, associa-se a outros antibacterianos³. A rifampicina é indicada com dapsona no tratamento da forma paucibacilar da hanseníase; e junto de dapsona e clofazimina na forma multibacilar da doença^{1,2}. As provas de tratamento da rifampicina na hanseníase são provenientes de séries de casos⁴. De outro lado, assim como a dapsona, revisão sistemática de boa qualidade metodológica aponta o benefício de sua administração em dose única na profilaxia do comunicante. Entretanto, os critérios para indicação da quimioprofilaxia não estão completamente definidos⁵ (ver monografia, página 924).

Talidomida possui atividade imunomoduladora e deve ser usada em condições de controle e supervisão pelo seu risco teratogênico e outras reações adversas³. Emprega-se o medicamento no tratamento de manifestações cutâneas moderadas a graves da reação tipo 2 da hanseníase (eritema nodoso hansênico)¹. Revisão sistemática aponta a inexistência de estudos de boa qualidade metodológica sobre a farmacoterapia do eritema nodoso hansênico, o que necessariamente não impede a aplicação da talidomida nessa indicação⁷ (ver monografia, página 1008).

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Regional Office for South-East Asia New Delhi. *Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities 2006-2010: Operational Guidelines*. New Delhi: WHO, 2006.
3. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
4. LOCKWOOD, D. Leprosy. *BMJ Clin. Evid.*, London, v. 12, p. 915, 2007.
5. REVEIZ, L.; BUENDÍA, J. A.; TÉLLEZ, D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. *Rev. Panam. Salud. Publica*, Washington, DC, v. 26, n. 4, p. 341-349, 2009.
6. GARBINO, J. A.; VIRMOND, M. C.; URA, S. et al. A randomized clinical trial of oral steroids for ulnar neuropathy in type 1 and type 2 leprosy reactions. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 861-867, 2008.
7. VAN VEEN, N. H.; LOCKWOOD, D. N.; VAN BRAKEL, W. H. et al. Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev.*, London, v. 80, n. 4, p. 355-372, 2009.

5.3 Antifúngicos

Ângela Maria de Souza Ponciano

5.3.1 Sistêmicos¹⁻⁴

Fungos podem ser classificados de acordo com sua aparência e modo de crescimento. Exemplos de leveduras são *Candida* e *Cryptococcus* spp., enquanto bolores incluem *Aspergillus* spp., dermatófitos, e fungos Mucorales (zigomic-

tos). Alguns fungos são chamados dimórficos quando parecem comportar-se como leveduras no hospedeiro, mas crescem como bolores *in vitro*. Blastomicose, cromoblastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose, paracoccidioidomicose e esporotricose são exemplos de doenças causadas por fungos dimórficos.

A maioria dos fungos que são patogênicos para seres humanos é saprófita na natureza, mas causa infecção quando esporos, carregados pelo ar, alcançam os pulmões ou seios paranasais ou são inoculados acidentalmente na pele ou córnea. A maioria das infecções fúngicas é, portanto, não transmissível entre pacientes, com exceção da tinha de couro cabeludo. Micoses endêmicas, tais como blastomicose, cromoblastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose e paracoccidioidomicose, são patógenos verdadeiros e podem, de outro lado, causar doença em pessoas saudáveis. Outros fungos, tais como *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, e *Pneumocystis jirovecii*, são de baixa patogenicidade e requerem um comprometimento nos mecanismos de defesa normais para que a infecção ocorra, designada intercorrente.

As doenças fúngicas são classificadas em 3 grupos: superficial, subcutânea e profunda ou sistêmica. As infecções superficiais estão confinadas à pele, cabelos, unhas ou membranas mucosas. As infecções subcutâneas estão restritas ao tecido subcutâneo podendo se espalhar-se para osso e pele adjacente. Infecções profundas ou sistêmicas podem envolver órgãos como pulmão, baço, ou cérebro, ou afetar todo o corpo, e tende a ocorrer com mais frequência em pacientes imunocomprometidos.

Idealmente, o tratamento antifúngico deveria ser escolhido depois de o organismo infectante ser identificado, mas frequentemente é necessário iniciar o tratamento empírico antes de o patógeno ser cultivado e identificado, especialmente em pacientes imunocomprometidos nos quais a infecção progride rapidamente.

As infecções fúngicas do trato respiratório incluem aspergilose, blastomicose, coccidioidomicose, criptococose, cromoblastomicose, histoplasmose e paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana), coccidioidomicose, histoplasmose. *Pneumocystis jirovecii* é causa importante de pneumonia em pacientes infectados por HIV. Outros fungos relacionados com infecções do trato respiratório principalmente em pacientes imunocomprometidos incluem *Candida* spp., *Fusarium* spp., *Penicillium marneffeii*, *Pseudoallescheria boydii* e zigomicetos tais como *Rhizopus arrhizus*. Infecções fúngicas em pacientes imunocompetentes são na maioria autolimitadas e se resolvem sem tratamento. Infecções graves, persistentes, ou progressivas, ou em pacientes imunocomprometidos, requerem tratamento.

Aspergilose afeta mais comumente o trato respiratório, mas em pacientes gravemente imunocomprometidos, as formas invasivas podem atingir coração, cérebro e pele. Em geral, a resposta ao tratamento de aspergilose invasiva é insuficiente e iniciar precocemente o tratamento é indispensável. Anfotericina B intravenosa, em doses elevadas, é tradicionalmente o antifúngico de escolha.

Candidíase – Muitas infecções superficiais por *Candida* spp., incluindo infecções de pele são tratadas localmente; infecção generalizada ou localmente intratável requer uso de antifúngico sistêmico. Candidíase vaginal pode ser tratada com antifúngicos que atuam localmente ou com fluconazol administrado por via oral; Candidíase orofaríngea geralmente responde à terapia tópica; fluconazol é dado por via oral para infecções que não respondem ao fármaco; é efetivo e rapidamente absorvido. Terapia tópica pode não ser adequada em pacientes imunocomprometidos e um antifúngico triazólico oral é preferido. Para a candidíase profunda e disseminada, anfotericina por infusão intravenosa pode ser usada. Fluconazol é uma opção para infecção por *Candida albicans* em pacientes que não tenham recebido recentemente um antifúngico azólico.

Criptococose é infecção incomum que acomete pessoas imunocomprometidas, especialmente pacientes com Aids, e pode causar risco de morte. Meningite criptocócica é a forma mais comum de meningite fúngica. O tratamento de escolha na meningite criptocócica é anfotericina B por infusão intravenosa, seguida por fluconazol via oral por 8 semanas ou até resultado negativo de culturas. Na criptococose, fluconazol é algumas vezes dado sozinho como opção para pacientes com Aids com infecções localizadas ou para os que não podem tolerar anfotericina. Se há êxito no tratamento, fluconazol pode ser usado para profilaxia contra a recaída até que a imunidade se recupere.

Histoplasmose é rara em climas temperados e pode acarretar risco de morte, particularmente em pessoas infectadas pelo HIV. Itraconazol pode ser usado para tratamento de pacientes imunocompetentes com infecção não meníngea indolente, incluindo histoplasmose pulmonar crônica. Anfotericina B por infusão intravenosa é preferida em pacientes com infecções fulminantes ou graves. Seguindo-se o sucesso do tratamento, itraconazol pode ser usado para profilaxia contra a recaída.

Pacientes imunocomprometidos estão em risco particular de apresentar infecções fúngicas e podem receber fármacos antifúngicos profilaticamente; antifúngicos triazólicos são fármacos de escolha para a profilaxia. Fluconazol é mais rapidamente absorvido do que itraconazol, porém fluconazol não é efetivo contra *Aspergillus* spp.

Anfotericina B é um poliênico anfotérico da classe dos antibióticos antifúngicos. Por ser quase insolúvel em água pode ser preparado na forma de suspensão coloidal de anfotericina B e desoxicolato sódico para administração intravenosa. A anfotericina B tem amplo espectro de ação, que inclui leveduras clinicamente importantes, microrganismos responsáveis por micoses endêmicas e fungos patogênicos⁵. É um agente eficaz para infecções fúngicas sistêmicas, sendo o fármaco de escolha contra infecções micóticas em potência fatais⁶. A toxicidade da anfotericina B pode se manifestar por reações imediatas, que são relacionadas com a infusão do fármaco, e reações que ocorrem mais lentamente, como lesão renal. Estima-se que nefrotoxicidade ocorra em 80% dos pacientes⁷. O desenvolvimento de formulações lipídicas diminui a toxicidade da anfotericina B e preserva a sua ação antifúngica⁸. Porém, a toxicidade das apresentações convencionais pode ser diminuída por meio de lenta velocidade de infusão sem diminuição de eficácia, ademais, elas têm custo menor se comparadas com as formulações lipídicas (ver monografia, página 396).

Fluconazol, um antifúngico triazólico, pode ser usado de forma sistêmica por via oral ou de forma tópica, sendo eficaz em várias doenças causadas por agentes fúngicos. De acordo com revisões do *Clinical Evidence*, o fluconazol pode ser usado no tratamento de candidíase vulvovaginal, provendo cura clínica em 6 meses e remissão de sintomas em 6 meses nos casos de recorrência, sendo tão eficaz quanto o cetoconazol e o clotrimazol, porém tendo a vantagem de ser utilizado em dose única nesse tipo de infecção^{2,6,9}. Em casos de candidíase orofaríngea, estudos mostram que o fluconazol é eficaz no tratamento e na profilaxia em adultos e crianças imunocompetentes ou imunocomprometidos relacionados a tratamentos contra câncer, como quimioterapia ou radioterapia, ou à infecção por HIV, e considerado fármaco de escolha nesse último caso, sendo mais eficaz que a nistatina oral ou a anfotericina B no caso de crianças. Porém, os mesmos estudos ressaltam que, em casos de profilaxia em pacientes que realizaram transplante e tratamento da infecção fúngica em adultos imunocomprometidos por tratamento do câncer, o fluconazol não tem vantagem em comparação a anfotericina B, preferida por ser mais barata e o único antifúngico com efeito sobre a mortalidade, portanto, exceções à afirmação anterior. O uso profilático contínuo do fármaco em questão é mais eficaz que o tratamento intermitente na prevenção de recorrên-

cias de candidíase orofaríngea, uma estratégia válida para pacientes com alta frequência desse tipo de infecção^{6, 10-12}. O fluconazol também pode ser usado como opção na terapia supressora em pacientes com Aids com criptococose disseminada, principalmente em casos de meningite criptocócica, quando não há resposta ao tratamento com a anfotericina B ou quando o paciente é intolerante ao citado fármaco^{2, 6}. O fluconazol é considerado o fármaco de escolha no tratamento da meningite coccidióide, e vem substituindo a anfotericina B como tratamento de escolha nos casos de infecções pulmonares e sistêmicas pelo *Coccidioides immitis*^{2, 6} (ver monografia, página 707).

Itraconazol é um dioxolanotriazol sintético oral que inibe a síntese de membranas celulares dos fungos. Tem amplo espectro de atividade que inclui dermatófitos e leveduras¹³. A absorção no trato gastrointestinal é melhorada se for administrado com alimentos ou em condições ácidas. A dose adulta usual para infecções cutâneas é 100-200 mg/dia, dependendo da infecção que está sendo tratada^{13, 14}. O fármaco se liga intensamente às proteínas, com apenas 0,2% circulando como fração livre. A farmacocinética pode não ser linear por causa da saturação do metabolismo. A concentração de itraconazol na pele é usualmente mais elevada que a sua concentração plasmática, sendo extensivamente biotransformado pelo fígado¹⁵. De acordo com provas disponíveis, o uso do itraconazol aplica-se às formas benignas e de moderada gravidade das paracoccidioidomicoses^{16, 17}, histoplasmose (formas benignas e de moderada gravidade, além da profilaxia primária e secundária¹⁸) e esporotricose (formas localizadas e linfocutâneas, pulmonar benigna e de moderada gravidade, osteoarticular e profilaxia secundária depois de terapêutica de indução nas formas graves¹⁹) (ver monografia, página 795).

5.3.2 Tópicos

As micoses cutâneas são infecções superficiais da pele, cabelo ou unhas. Em essência, nenhum tecido vivo é invadido; entretanto, uma variedade de mudanças patológicas ocorre no hospedeiro pela presença de fungos e/ou seus produtos metabólicos. Os principais agentes etiológicos são:

- a) Fungos dermatofíticos pertencentes aos gêneros *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* que causam infecção cutânea ou tinha do couro cabeludo, da pele glabra, unhas e pele.
- b) *Malassezia furfur*, uma levedura lipofílica responsável pela pitíriase versicolor, pitíriase folicular, dermatite seborreica e pitíriase capitis (caspa grave).
- c) *Candida albicans* e espécies relacionadas, causando candidíase da pele, membrana mucosa e unhas.

A conduta usual nas infecções cutâneas em pacientes imunocompetentes é tratar com agentes tópicos. A terapia sistêmica é necessária no comprometimento de unhas ou couro cabeludo ou se a infecção de pele estiver generalizada, disseminada (quando a infecção espalha-se do lugar primário para outros órgãos no corpo), ou topicamente intratável, e em infecções crônicas por leveduras não respondentes aos tratamentos. A raspagem da pele deveria ser examinada se a terapia sistêmica está sendo considerada ou se houver dúvida sobre o diagnóstico. A maioria das infecções de pele em seus estádios iniciais respondem a agentes tópicos. Exemplos são a tinha interdigital, a cruris, e a de outras partes do corpo.

O tratamento antifúngico pode não ser necessário em pacientes assintomáticos com infecção nas unhas por tinha. Se o tratamento é necessário, um antifúngico sistêmico é mais efetivo que a terapia tópica. Quando a terapia oral é considerada, é obrigatório confirmar que o dermatófito ou a infecção por levedura está presente, seja por microscopia ou cultura. Os antifúngicos imidazólicos, como o cetoconazol e miconazol, são todos efetivos. Fármacos tópicos podem

prover uma redução de pronto na infectividade, estão livres de efeitos adversos e são relativamente de baixo custo, porém, possuem desvantagens como, irritação local, efeito adverso mais comum facilmente reversiva.

Na prática, a maioria dos fármacos tópicos necessitaria ser continuado por algum tempo (1-2 semanas) depois do desaparecimento de sintomas e sinais, afim de evitar a recaída.

Cetoconazol é utilizado no tratamento de infecções fúngicas superficiais e na foliculite por *Malassezia* resistentes ao fluconazol, terbinafina ou itraconazol ou em pacientes intolerantes a estes antifúngicos; na candidíase mucocutânea crônica, cutânea e orofaríngea, resistente ao fluconazol e itraconazol ou em pacientes intolerantes a estes antifúngicos¹ e no tratamento da pitíriase versicolor⁵.

Um estudo de comparação entre cetoconazol oral e tópico no tratamento da pitíriase versicolor mostrou que o uso tópico apresenta melhor resposta antimicótica e com menos efeitos adversos do que a terapia oral²⁰. Um estudo aberto foi realizado para avaliar a eficácia do cetoconazol creme 2% para o tratamento de dermatomycoses superficiais; pacientes afetados por *Tinea cruris* e *Tinea corporis* foram admitidos para o estudo, desde que as lesões envolvessem menos de 5% da superfície corporal; foram tratados com cetoconazol creme a 2% uma vez ao dia durante 30 dias; concluiu-se que o creme de cetoconazol a 2% é agente seguro e eficaz para o tratamento de dermatomycoses superficiais²¹ (ver monografia, página 466).

Nistatina não é absorvida no trato gastrointestinal e é aplicada localmente como suspensão para tratar infecções fúngicas da boca¹. É indicada para o tratamento de candidíase esofágica¹⁰, candidíase intestinal e infecção fúngica oral¹. Segundo revisão sistemática Cochrane, em estudo realizado com 1.569 pacientes, concluiu-se que nistatina não é recomendada para profilaxia ou tratamento de infecções por *Candida* spp. em pacientes imunodeprimidos²². Aplicação tópica de nistatina é indicada em casos de infecções cutâneas por *Candida* spp., mas é ineficaz contra dermatofitos. Candidíase refratária requer tratamento sistêmico geralmente com um agente antifúngico triazólico como fluconazol¹ (ver monografia, página 867).

Miconazol é antifúngico imidazólico utilizado no tratamento de candidíase superficial, dermatofitose, infecções da pele e pitíriase versicolor¹. Não é usado na forma oral pelos riscos de seus efeitos adversos. O miconazol como os demais imidazólicos (clotrimazol, econazol, cetoconazol, e sulconazol) são todos efetivos no tratamento da candidíase oral²³. Este agente distingui-se de outros azóis por possuir dois mecanismos de ação. O primeiro mecanismo é compartilhado com outros azóis e envolve a inibição da síntese de ergosterol e o outro mecanismo envolve a inibição de peroxidases, o que resulta no acúmulo de peróxido dentro da célula, resultando em morte celular. Padrões de susceptibilidade para miconazol demonstraram que leveduras fúngicas permanecem em maioria suscetível, mesmo com exposição repetida²⁴. O miconazol é eficaz no tratamento de candidíase em pacientes portadores do HIV²⁵. Estudos mostram que a adição de um corticosteroide tópico à terapia com imidazólicos aumenta a biodisponibilidade e prolonga a atividade dos antimicóticos, enquanto reduzem rapidamente os sintomas inflamatórios²⁶. Apesar do surgimento de novos compostos azólicos e outras classes de antifúngicos, miconazol continua a ser um tratamento interessante prescrito para a candidíase vaginal²⁴ (ver monografia, página 868).

Referências

1. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, Mar. 2009. Disponível em: <<http://www.bnf.org>>.

2. KLASCO, R. K. (Ed.). *Drugdex System*. Greenwood Village: Thomson Micromedex. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
3. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
4. ELLIS, D.; WATSON, A. Systemic antifungal agents for cutaneous fungal infections. *Aust. Prescr.*, v. 19, p. 72-75, 1996. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/19/3/72/5/>>
5. KATZUNG, B. G. *Basic and clinical pharmacology*. 10. ed. New York: McGraw Hill, 2004. Cap. 48, p. 782-783.
6. FUCHS, F D; WANNAMACHER, L; FERREIRA, M B C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 38, p. 431-449.
7. EXPERT COMMITTEE ON THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL MEDICINES, 17th. *Application for listing of liposomal amphotericin B for the treatment of invasive fungal infections on the WHO model list of essential medicines for children*. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/Liposomal.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2010.
8. KELLUM, J. et al. Acute renal failure. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>. Acesso em: 07 abr. 2010.
9. SPENCE, D. Candidiasis (vulvovaginal). Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/woh/0815/0815_I7.jsp>.
10. PANKHURST, C. L. Candidiasis (oropharyngeal). *Clin. Evid. (Online)* 2009. Mar 18, pii-1304, 2009. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/orh/1304/1304_T1.jsp>. Acesso em: 9 Apr. 2010.
11. ELLIS, D.; WATSON, A. Systemic antifungal agents for cutaneous fungal infections. *Aust. Prescr.*, v. 19, p. 72-75, 1996. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/19/3/72/5/>>.
12. JOHANSEN H, K.; GÖTZSCHE, P. C. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. No. CD000239. DOI: 10.1002/14651858.CD000239.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
13. GRANT, S. M.; CLISSOLD, S. P. Itraconazole. a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, [S.l.], v. 37, p. 310-344, 1989.
14. DISMUKES, W. E. Azole antifungal drugs: old and new. *Ann. Intern. Med.*, [S.l.], v. 109, p. 177-179, 1988.
15. WON, C-H.; KIM, E. M. et al. The long term efficacy and relapse rate of itraconazole pulse therapy versus terbinafine continuous therapy for toenail onychomycosis – A 96-week follow-up study. *Korean J Med Mycol.*, Seoul, v. 12, p. 139-147, 2007.
16. SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med. Mycol.*, Oxford, v. 40, p. 411-417, 2002.
17. SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, MG, v. 39, p. 297-310, 2006.
18. WHEAT, L. J. et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, Il, v. 45, p. 807-825, 2007.
19. KAUFFMAN, C. A. et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect. Dis.*, Chicago, Il, v. 5, n. 10, p. 1255-1265, 2007.
20. PATEL, K. B. et al. Comparative study of oral versus topical ketoconazole therapy in pityriasis versicolor. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, Vellore, v. 59, n. 6, p. 279-280, 1993.
21. WONG, K-S.; THAM, S-N. An open clinical study of 2% ketoconazole cream for treating superficial dermatomycoses. *J. Dermatol. Treat.*, Houndmills, v. 1, n. 4, p. 207-208, 1990.

22. GÖTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. No. CD002033. DOI: 10.1002/14651858.CD002033.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
23. WILLACY, H. Antifungal medications (excluding Eye Preparations). Patient UK. Disponível em: [http://www.patient.co.uk/doctor/Antifungal-Medications-\(not-Eye-Preps\).htm](http://www.patient.co.uk/doctor/Antifungal-Medications-(not-Eye-Preps).htm)
24. FOTHERGILL, A. W. Miconazole: a historical perspective. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, London, v. 4, n. 2, p. 171-175, 2006.
25. UNAIDS Best Practice Collection. HIV-related opportunistic diseases: UNAIDS Technical Update. Geneva: UNAIDS, October 1998. Disponível em: <http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub05/opportu_en.pdf>. Acesso em: 6 apr. 2010.
26. HAVLICKOVA, B.; FRIEDRICH, M. The advantages of topical combination therapy in the treatment of inflammatory dermatomycoses. *Mycoses*, Berlin, v. 51, Suppl. 4, p. 16-26, 2008.

5.4 Medicamentos usados em pneumocistose

Silvio Barberato Filho e Simone Sena Farina

O *Pneumocystis carinii* foi descoberto em 1909, por Carlos Chagas, que por engano o interpretou como protozoário. Mais tarde, técnicas moleculares mostraram tratar-se de um fungo, recentemente denominado *Pneumocystis jirovecii*. Apesar da mudança na nomenclatura, foi mantida a já reconhecida sigla PCP – pneumonia por *Pneumocystis*¹. Na era pré-Aids, sua ocorrência era rara, aparecendo em prematuros, lactentes enfraquecidos, crianças imunossuprimidas e adultos em terapia imunossupressora para câncer e transplante. Este fungo é o agente causal de pneumonia pneumocística, a mais comum infecção intercorrente associada ao acometimento por HIV².

Clindamicina em associação com **primaquina**, tratamento alternativo ao sulfametoxazol + trimetoprima, é efetivo na doença leve ou moderada. Entretanto, apresenta toxicidade considerável e não foi avaliado em crianças^{3, 4} (ver monografia, página 526).

Isetionato de pentamidina intravenoso é opção na doença grave que não respondeu a sulfametoxazol + trimetoprima ou para pacientes com intolerância³ (ver monografia, página 786).

Prednisona e prednisolona, utilizadas, respectivamente, no tratamento de adultos e crianças infectados pelo HIV com PCP moderada ou grave (pressão parcial de oxigênio menor ou igual a 70 mmHg; ou diferença alvéolo-arterial de oxigênio maior ou igual a 35 mmHg; ou hipoxemia na oximetria de pulso) tem benefício estabelecido^{3, 5, 6}. Seu uso nas primeiras 72 horas melhora o desfecho e reduz a mortalidade nestes pacientes, embora possa levar ao desenvolvimento ou piora de candidíase oral, herpes mucocutâneo ou hiperglicemia^{1, 5}. Se for necessário o uso parenteral, metilprednisolona intravenosa pode ser usada em adultos e crianças (75% da dose de prednisona)⁵ (ver monografia, página 915 e página 727).

Sulfametoxazol + trimetoprima é sempre a primeira escolha de tratamento e de profilaxia primária ou secundária para adultos e crianças^{3, 5, 7, 8}. A profilaxia primária está indicada em pacientes com contagens de células CD4 abaixo de 200/mm³ ou com candidíase orofaríngea² (ver monografia, página 965).

Referências

1. PASQUALOTTO, A. C. Pneumocistose. In: PASQUALOTTO, A. C.; SCHWARZBOLD, A.V. *Doenças infecciosas: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 497-503.

2. SUH, J. S.; SEPKOWITZ, K.A. Opportunistic infections in HIV disease. In: BETTS, R. F.; CHAPMAN, S. W.; PENN, R. L. (Ed.). *Reese and Betts's a practical approach to infectious Diseases*. 5th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 649-718.
3. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Institutes of Health. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Pediatric Infectious Diseases Society. American Academy of Pediatrics. *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children*. Rockville: Aids Info, 2008. Disponível em: <http://Aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Pediatric_OI.pdf>
5. KLASCO, R. K. (Ed): *DRUGDEX System*. Greenwood Village: Thomson Micromedex, 2010. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br>>
6. THOMAS JR, C. F.; LIMPER, A. H. Treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* (P. jirovecii) pneumonia in non-HIV-infected patients. 2008. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/home/content/topic.do?topicKey=immuninf/10047>>.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. (Versão preliminar).

5.5 Antivirais

Miriam de Barcellos Falkenberg

O tratamento das infecções virais dispõe de muito menos alternativas do que a terapia antibacteriana e é realizado com fármacos que inibem eventos relacionados à adesão celular e replicação viral. Infecções virais estão associadas a elevada taxa de recidiva ou cronicidade e a condição do sistema imune do indivíduo é fundamental, tanto para a recuperação como para a prevenção de recidiva. A facilidade com que ocorrem mutações é responsável pela dificuldade em estabelecer estratégias de tratamento e vacinação contra muitas infecções virais. Apesar das dificuldades inerentes ao tratamento de infecções virais, o benefício do uso de diversos fármacos antivirais está bem estabelecido. A seleção dos fármacos antivirais deve priorizar eficácia, riscos de toxicidade, e também resistência, já que esta pode resultar no insucesso do tratamento^{1,2}.

5.5.1 Inibidores da polimerase viral

Os vírus herpes simples tipos 1 e 2 (VHS-1 e VHS-2) causam, respectivamente, infecções herpéticas orofaríngea e genital, enquanto o vírus varicela zoster (VVZ) causa varicela (infecção primária) e herpes zoster (manifestações mucocutâneas por reativação do vírus). A infecção primária pelo VHS-1 apresenta-se comumente como estomatogengivite em crianças de até 5 anos e o benefício do tratamento desta condição não foi completamente estabelecido²; esta infecção é frequentemente recorrente em adultos, sendo o tratamento de pacientes imunocompetentes basicamente de suporte, envolvendo analgésicos e hidratação; em pacientes imunocomprometidos o benefício de aciclovir no tratamento ou profilaxia de infecções por VHS-1 está bem estabelecido^{1,2}. O tratamento das infecções herpéticas genitais deve ser iniciado tão cedo quanto possível, preferentemente nas primeiras 24 horas a partir do surgimento das lesões, para reduzir a disseminação, dor e duração das lesões. Estudos com-

parativos com análogos de aciclovir (valaciclovir, fanciclovir, penciclovir) não tem evidenciado vantagem dos novos fármacos no que diz respeito a toxicidade ou duração das lesões; apesar do eventual benefício em termos da comodidade posológica destes análogos³, o seu custo ainda é elevado e o perfil de segurança bem menos estabelecido em estudos pós-comercialização.

Infecções por citomegalovírus (CMV) são especialmente relevantes em pacientes imunossuprimidos, como portadores de HIV e receptores de transplantes ou pacientes com câncer, sendo ganciclovir o fármaco de primeira escolha².

Aciclovir e aciclovir sódico constituem medicamentos de primeira escolha em tratamento inicial e profilaxia de infecções herpéticas causadas pelo VHS de tipos 1 e 2, devido a maior seletividade de ação, baixa toxicidade e boa eficácia. Tais infecções abrangem formas mucosa (oral, ocular e genital), cutânea e encefálica. A terapia sistêmica se dá pelas vias oral (aciclovir) ou parenteral (aciclovir sódico), na dependência de gravidade da doença e competência imunológica do paciente. Manifestações oculares acompanhadas de sintomas neurológicos devem ser tratadas com aciclovir oral, dado o risco de ocorrência de encefalite herpética².

Em pacientes imunocomprometidos, o benefício de aciclovir no tratamento e profilaxia de infecções por VHS-1 está bem estabelecido. Em pacientes de câncer, aciclovir foi eficaz na prevenção e tratamento de infecções por herpes simples e não houve evidência de que tenha sido menos eficaz do que valaciclovir neste contexto⁴, mas há fraca evidência da efetividade de aciclovir em reduzir desconforto e número de lesões, ou de prevenir lesões extraorais ou internações em menores de 6 anos com estomatogengivite herpética primária⁵. Em herpes labial recorrente em pacientes imunocompetentes, o tratamento parece não reduzir significativamente a duração do episódio, mas revisão recente considerou os estudos disponíveis como limitados, por não avaliar parâmetros como o tamanho das lesões e não considerar à parte os pacientes com lesões ulcerativas, nos quais o benefício do tratamento parece maior. Novos estudos neste sentido podem vir a fornecer evidências mais conclusivas⁶.

Em herpes genital, a terapia sistêmica suplanta a administração tópica; o mesmo ocorre com herpes mucocutâneo, quando há comprometimento grave ou em pacientes imunocomprometidos. Aciclovir e valaciclovir apresentaram resultados equivalentes em ensaios clínicos que avaliaram duração das lesões herpéticas genitais em indivíduos imunocompetentes e imunossuprimidos^{3,7}.

Aciclovir atua em infecções causadas pelo vírus varicela-zoster, devendo ser iniciado até 72 horas do aparecimento do exantema. Revisão Cochrane⁸ avaliou sua eficácia em varicela em crianças, mostrando redução do número de dias com febre e número máximo de lesões, mas não da duração da doença, número de dias para alívio do prurido ou número de dias sem novas lesões. Não houve diferença entre aciclovir e placebo quanto 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 imunodeprimidos⁹. Em herpes zoster, aciclovir é eficaz sobre manifestações agudas e recorrentes, em pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos³.

Aciclovir não tem benefício estabelecido no tratamento da paralisia facial idiopática (paralisia de Bell), segundo revisão sistemática¹⁰, e também não é eficaz na prevenção da neuralgia pós-herpética¹¹ (ver monografia, página 366).

Ganciclovir sódico é restrito ao 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. Não há indicações para uso de ganciclovir em pacientes imunocompetentes com infecções virais, devido à sua toxicidade. Revisão sistemática Cochrane¹² 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 (ver monografia, página 735).

5.5.2 Antirretrovirais

A terapia antirretroviral combinada resultou em significativas melhoras dos índices da eficácia farmacológica (carga viral e contagem de células CD4+) e da expectativa de vida entre pacientes HIV positivos. Um esquema ideal deve apresentar eficácia sustentada e ser bem tolerado pelo paciente, sem efeitos adversos e interações de medicamentos que representem risco significativo. Atualmente dispõe-se de mais de 20 fármacos antirretrovirais em seis classes de mecanismos de ação, sendo a maioria dos fármacos ativos por inibir enzimas envolvidas na replicação (transcriptase reversa) ou na maturação viral (protease do HIV). Embora a erradicação do vírus ainda não seja possível, o grande número de combinações possíveis permite à maioria dos pacientes dispor de alternativas em caso de surgimento de resistência ou de reações adversas graves¹³. A diversidade dos pacientes em relação ao estado de saúde, idade, história de tratamento, resistência a fármacos, polimedicação, entre outros fatores, torna bastante complexas as decisões sobre o esquema de tratamento, que deve ser avaliado para cada paciente. Mesmo que muitos dos efeitos adversos mais comuns não sejam de extrema gravidade, eles podem afetar a qualidade de vida do paciente e sua motivação para aderir ao esquema terapêutico. Por outro lado, a manifestação de resistência a múltiplos fármacos e a transmissão de cepas de HIV resistentes pode limitar a eficácia clínica em certos casos, o que faz com que a busca de novos fármacos se mantenha como um desafio premente. Em curto prazo, esforços para prevenir a transmissão do vírus e para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento continuam sendo objetivos de fundamental importância¹⁴. Esquemas combinando dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e um terceiro agente selecionado entre inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) ou inibidores de protease (IP) continuam sendo terapia de primeira linha, pela diminuição da manifestação de resistência, e pela contínua redução de morbidade e mortalidade¹⁵. Desde que este padrão foi adotado, tenta-se simplificar os esquemas de administração por meio de combinações em doses fixas ou formulações que permitam reduzir o número de doses unitárias por dia, com vistas a melhorar a adesão por parte dos pacientes. Variantes de esquemas com quatro ou mais fármacos podem incluir inibidores de protease associados a ritonavir como adjuvante farmacológico. De modo geral, os fármacos de introdução mais recente (pertencentes ou não a novas classes terapêuticas) devem ser reservados para pacientes cujas opções são limitadas pelo perfil de resistência ou intolerância a outros antirretrovirais. A questão de quando iniciar a terapia antirretroviral tem sido revista, havendo evidências de que a antecipação do início da terapia possa trazer benefício no sentido de reduzir danos potencialmente irreversíveis no sistema imunológico¹⁵.

5.5.2.1 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo

Pelo menos dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo (ITRN) devem ser usados concomitantemente a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou um inibidor de protease (IP) no tratamento de primeira linha¹³. 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. Revisão sistemática Cochrane comparou tratamento com associação em dose fixa de abacavir, lamivudina e zidovudina com esquemas de ITRN com efavirenz ou IP. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a efeitos adversos graves e contagem de células CD4+; falha virológica foi semelhante entre a associação tripla de ITRN e esquema com IP, e menor no esquema com efavirenz. Os autores concluíram que a associação de três ITRN em dose fixa é uma alternativa viável para tratamento inicial de pacientes com dislipidemia pré-existente ou que não toleram ritonavir¹⁶. Esses antirretrovirais são usados em casos de risco ocupacional¹³.

Abacavir (ABC) apresenta eficácia semelhante a de outros ITRN, mas pode ocasionar reações de hipersensibilidade potencialmente letais. Estudos evidenciaram polimorfismo genético do alelo HLA-B*5701 como causa de tais reações; a implementação de um teste com capacidade preditiva negativa de aproximadamente 100% resultou em redução significativa de tais reações¹⁷ (ver monografia, página 970).

Didanosina (ddI) apresenta uma série de potenciais efeitos adversos que podem restringir seu uso, no entanto pode ser usada em combinação com outro ITRN em adultos ou em crianças infectadas por HIV em estágio sintomático. Nas crianças essa combinação propicia melhora no desenvolvimento neurológico e crescimento, além dos benefícios gerais de reconstituição imunológica e redução da viremia plasmática. A dose deve ser ajustada conforme o peso corporal ou função renal^{1,13} (ver monografia, página 634).

Lamivudina (3TC) constitui-se em alternativa para compor esquema de TARV, também para profilaxia vertical e foi o primeiro análogo de nucleosídeo aprovado para tratamento de infecção crônica pelo vírus da hepatite B, por inibir também a polimerase deste vírus, reduzindo sua replicação¹⁸ (ver monografia, página 803).

Zidovudina (AZT) é usada em casos de exposição ocupacional. Em revisão Cochrane¹⁹, um estudo de casos e controles mostrou risco 81% menor de infecção nos profissionais de saúde que a receberam após a exposição, comparativamente aos controles. Não se encontraram estudos que comparassem o efeito de duas ou mais terapias antirretrovirais neste contexto¹³. Pode ser usado ainda na profilaxia da transmissão vertical, como monoterapia (eficácia aumenta com a duração do tratamento, que deve ser iniciado no período pré-natal) ou associada à lamivudina²⁰. 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 tratados²¹. 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. Intervenções visando redução da transmissão perinatal do HIV foram analisadas em revisão sistemática Cochrane²², incluindo quatro ensaios clínicos (n=1585) que compararam zidovudina com placebo. O antirretroviral superou o placebo, não havendo evidência de que terapia prolongada fosse mais eficaz que a de curto prazo, no entanto, esta foi associada a menor ocorrência de efeitos adversos. Outra revisão Cochrane²⁰ mostrou que a combinação de zidovudina e lamivudina, dada a mães no período perinatal e aos recém-nascidos por uma semana, tem se mostrado muito eficaz. Zidovudina associada a outros antirretrovirais, tem sido preconizada a partir do terceiro trimestre da gestação²³ (ver monografia, página 1056).

Zidovudina + lamivudina é uma combinação em dose fixa, sinérgica entre si e que retarda a resistência viral; pode ser usada para profilaxia da transmissão vertical ou como parte de esquema com um ITRN ou um IP. Combinação em dose fixa aumenta a conveniência para o paciente e, potencialmente, a adesão

a tratamento, além de facilitar a logística de estocagem e distribuição²⁴. A combinação associa-se a acidose láctica e esteatose hepática²⁵. Revisão Cochrane²⁰ evidenciou que a administração a grávidas HIV positivas no período pré-natal, intraparto e pós-parto, e ao neonato durante uma semana após o parto é eficaz na profilaxia da transmissão vertical (ver monografia, página 1058).

5.5.2.2 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 (EFZ) 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 HIV²⁶. Nas diretrizes brasileiras¹³ o esquema de primeira linha para adultos inclui zidovudina + lamivudina associados a efavirenz ou lopinavir + ritonavir ou atazanavir + ritonavir. Efavirenz em dose oral de 600 mg pode ser administrado uma vez ao dia, o que favorece a adesão. Apresenta efeitos adversos psiquiátricos, especialmente depressão, mais evidente em pessoas com quadros depressivos prévios²⁷. Efavirenz deve ser indicado como primeira opção em pacientes com tuberculose e contagem CD4 inferior a 200/mm³, por ser o único antirretroviral que se mostra seguro em uso concomitante com rifampicina, apesar do risco desta reduzir níveis séricos de efavirenz²⁸. Os autores de estudo semelhante na Tailândia limitam suas conclusões a pacientes com cerca de 50 kg, recomendando estudos complementares com outros grupos étnicos e pacientes de maior peso corporal²⁹ (ver monografia, página 656).

Nevirapina (NVP) substitui o efavirenz em tratamento inicial, quando este não puder ser utilizado e para prevenção da transmissão vertical do HIV. Em ensaio clínico, a taxa de transmissão em mães que receberam nevirapina foi de 13,1% comparativamente a 21,5% nas tratadas com zidovudina³⁰. Em revisão Cochrane²⁰, nevirapina dada em dose única a mulheres HIV positivas durante o trabalho de parto e aos neonatos, imediatamente após o nascimento, mostrou-se muito eficaz, constituindo alternativa à associação de zidovudina + lamivudina, se esta não foi iniciada no período pré-natal. Estudo multicêntrico comparando pacientes que receberam nevirapina (1 ou 2 vezes ao dia) ou efavirenz associados a lamivudina e estavudina evidenciou eficácia semelhante, mas maior toxicidade com regime em que nevirapina era administrada em dose única diária³¹ (ver monografia, página 861).

5.5.2.3 Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeo

Fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) é um pró-fármaco que por ação enzimática é convertido em difosfato de tenofovir, que tem efeito antirretroviral e também inibe replicação do vírus da hepatite B. Por este motivo, é recomendado atualmente como parte do esquema de primeira linha em pacientes HIV positivos coinfectados com vírus da hepatite B, em associação com outro análogo de nucleosídeo, combinado a um ITRN ou IP. É efetivo contra cepas de vírus da hepatite B resistentes a lamivudina. A experiência com este fármaco em pacientes com hepatite crônica ainda é relativamente recente, sendo necessário determinar o risco a longo prazo, especialmente de nefrotoxicidade, redução da densidade óssea e osteomalácia¹⁸.

Tenofovir é indicado para adultos e adolescentes com mais de 18 anos. Estudos têm demonstrado baixa incidência de mutação que conduza à resistência

viral. Não há necessidade de correção de esquema em presença de insuficiência hepática. Os estudos em pacientes com disfunção renal são insuficientes e os dados sobre eficácia e segurança neste contexto, controversos. Levantamento de reações adversas pós-comercialização, por quatro anos, mostrou que em 10.343 pacientes a frequência de reações graves foi de 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 CD4³². Em termos de eficácia, estudos multicêntricos nos quais tenofovir fez parte do esquema antirretroviral e um inibidor de protease foi avaliado como alternativa. As combinações testadas que incluíram tenofovir mostraram resultados comparáveis aos de outras combinações, por exemplo, estavudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir³³ ou tenofovir + outro ITRN + atazanavir/ritonavir³⁴. Outros estudos referem-se à eficácia em diferentes contextos, efeitos adversos e interações de medicamentos. Embora não represente um diferencial entre os esquemas eficazes, tenofovir pode constituir-se em agente alternativo que permite poupar o uso de um ITRNN ou um IP. Uma desvantagem é a falta de clareza sobre o uso pediátrico³⁵ (ver monografia, página 730).

5.5.2.4 Inibidores de protease

Esquemas contendo inibidores da protease têm sido avaliados por estudos com desfechos clínicos, como morte e progressão para Aids, evidenciando eficácia em pacientes com infecção avançada pelo HIV, em infecção em estágio sintomático, infecção assintomática associada à imunossupressão grave (contagens de CD4 inferiores a 200 células/mm³) ou resgate terapêutico². A associação de ritonavir como adjuvante farmacológico em esquemas contendo inibidores de protease aumenta as concentrações plasmáticas destes, por interação farmacocinética. A associação também reduz a resistência a lamivudina³⁶. Inibidores de protease estão associados a hiperglicemia e lipodistrofia, devendo ser usados com precaução em diabéticos. Como são geralmente metabolizados pelo complexo citocromo P450, estão envolvidos em um grande número de interações medicamentosas¹. As evidências para subsidiar decisões em caso de falha dos esquemas de primeira linha são limitadas, mas os desfechos encontrados em estudos com esquemas de segunda linha incluindo inibidores de protease associados a ritonavir são em geral favoráveis³⁷.

Lopinavir + ritonavir (LPV/r), associação em dose fixa, constitui opção de primeira escolha quando inibidores da protease fazem parte do esquema inicial de tratamento³⁸, inclusive crianças, podendo também ser usado por pacientes que já utilizaram outros antirretrovirais³⁹ (ver monografia, página 815).

Ritonavir (RTV ou r) não é usado como antirretroviral por si mesmo, sendo recomendado em associação com outro IP, como um adjuvante farmacológico¹ (ver monografia, página 931).

Saquinavir (SQV), 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 hiperbilirrubinemia⁴⁰. Saquinavir associado a ritonavir em baixa dose pode ser considerado opção em pacientes virgens de tratamento ou naqueles que não usaram IP⁴¹ (ver monografia, página 936).

Atazanavir (ATV) costuma ser associado a ritonavir, em esquema de dose única diária, e segundo revisão sistemática⁴², esta associação resulta em menores concentrações plasmáticas de lipídios do que outros inibidores de protease associados a ritonavir. Pode ser administrado nas doses usuais em pacientes com problemas renais¹. Regimes com atazanavir/ritonavir levam à seleção de

mutações que conferem resistência cruzada com outros IP. É alternativa para o tratamento inicial quando regimes baseados em inibidores da protease são preferíveis aos que empregam ITRNN⁴³ (ver monografia, página 973).

Referências

1. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.
2. KUCHENBECKER, R. S. Antivirais. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 450-72.
3. KLASCO R. K. (Ed): *DRUGDEX® System*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/>>.
4. GLENNY, A. M.; FERNANDEZ, M. L. M.; PAVITT, S.; WALSH, T. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD006706. DOI: 10.1002/14651858.CD006706.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
5. NASSER, M.; FEDOROWICZ, Z.; KHOSHNEVISAN, M. H.; SHAHIRI, T. M. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD006700. DOI: 10.1002/14651858.CD006700.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
6. HARMENBERG, J.; ÖBERG, B.; SPRUANCE, S. Prevention of ulcerative lesions by episodic treatment of recurrent Herpes labialis: a literature review. *Acta Derm. Venereol.*, Stockholm, SE, v. 90, p. 122-130, 2010.
7. TYRING, S. K. et al. 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.*, New York, v. 134, p.185-191, 1998.
8. KLASSEN TP, HARTLING L. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD002980. DOI: 10.1002/14651858.CD002980.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
9. MEHTA, D. K.; RYAN, R. S. M.; HILL, S. R. (Ed.). *WHO model formulary 2006*. Geneva: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Department of Medicines Policy and Standards, World Health Organization, 2007.
10. LOCKHART, P.; DALY, F.; PITKETHLY, M.; COMERFORD, N.; SULLIVAN, F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD001869. DOI: 10.1002/14651858.CD001869.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
11. LI, Q.; CHEN, N.; YANG, J.; ZHOU, M.; ZHOU, D.; ZHANG, Q.; HE, L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
12. HODSON, E. M. et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art.No CD003774. DOI: 10.1002/14651858.CD003774.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa de DST e Aids. *Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

14. ESTÉ, J. A.; CIHLAR, T. Current status and challenges of antiretroviral research and therapy. *Antiviral Res.*, Amsterdam, NL, v. 85, p. 25-33, 2010.
15. ZOLOPA, A. R. The evolution of HIV treatment guidelines: current state-of-the-art of ART. *Antiviral Res.*, Amsterdam, NL, v. 85, p. 241-244, 2010.
16. SHEY, M.; KONGNYUY, E.J.; SHANG, J.; WIYSONGE, C.S. A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and Aids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD005481. DOI: 10.1002/14651858.CD005481.pub3 Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
17. PHILLIPS, E.; MALLAL, S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol. Diagn. Ther.*, [S.l.], v. 13, p.1-9 2009.
18. KHUNGAR, V.; HAN, S. H. A Systematic Review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment of chronic Hepatitis B. *Curr. Hepat. Rep.*, [S.l.], v. 9, n.2, p. 75-90, 2010.
19. YOUNG, T. N. et al. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2009. Art. No.CD002835. DOI: 10.1002/14651858.CD002835.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
20. VOLMINK, J. et al. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No.CD003510. DOI: 10.1002/14651858.CD003510.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
21. LALLEMANT, M.; JOURDAIN, G.; LE COEUR, S.; KIM, S. et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 343, p. 982-391, 2000.
22. BROCKLEHURST, P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD000102. DOI: 10.1002/14651858.CD000102.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
23. 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 antirretroviral em grávidas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
24. 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: WHO, 2005. (Who Technical Report Series, 933).
25. ERON, J. J. et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *Aids*, [S.l.], v. 14, n. 6, p. 671-681, 2000.
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Recommendations for a public health approach-2006 revision. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: towards universal access*. Geneva: WHO, 2006. Available from: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html>>.
27. JOURNOT, V. 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.*, Chicago, Ill., US, v. 43 n.2, p. 270, 2006.
28. GUPTA, S. B. et al. 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*, [S.l.], v. 54, p. 57-74, 2006.
29. MANOSUTHI, W. et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *Aids*, [S.l.], v. 19, n. 14, p.1481-1486, 2005.

30. GUAY, L.A. 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*, London, v.354, p. 795-802, 1999.
31. SIEGFRIED, N.; VAN DEVENTER, P.J.; MAHOMED, F.A.; RUTHERFORD, G. Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and Aids in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD004535. DOI: 10.1002/14651858.CD004535.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
32. NELSON, M. R. et al. Expanded Access Team. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *Aids*, [S.l.], v. 21, n. 10, p. 1273-1278, 2007.
33. JOHNSON, M. A. et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.l.], v. 43, n. 2, p. 153-60, 2006a.
34. JOHNSON, M.; GRINSZTEJN, B.; RODRIGUEZ, C. et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *Aids*, [S.l.], v. 20, n. 5, p. 711-718, 2006b.
35. 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>.
36. WALMSLEY, S. et al, for the M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 346, p. 2039-2046, 2002.
37. HUMPHREYS, E. H.; CHANG, L. W.; HARRIS, J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, Art. No. CD006517. DOI: 10.1002/14651858.CD006517.pub4, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
38. LLIBRE, J. M. First-line boosted protease inhibitor-based regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients--making a good thing better. *Aids Rev.*, [S.l.], v. 11, n. 4, p. 215-222, Oct/Dec. 2009.
39. CHANDWANI, A.; SHUTER, J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, Oct, v. 4, n. 5, p.1023-1033, 2008.
40. ZORRILLA, C. D. 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.*, [S.l.], v. 51, n. 6, p. 2208-2210, 2007.
41. MARIN-NIEBLA, A. et al. Clinical and pharmacokinetic data support once-daily low-dose boosted saquinavir (1,200 milligrams saquinavir with 100 milligrams ritonavir) in treatment-naive or limited protease inhibitor-experienced human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, [S.l.], v. 51, n.6, p. 2035-2042, 2007.
42. CAREY, D. et al. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.* [S.l.], 16 Jun. 2010. (Epub ahead of print).
43. GIANOTTI, N.; SORIA, A.; LAZZARIN, A. Antiviral activity and clinical efficacy of atazanavir in HIV-1-infected patients: a review. *New Microbiol.*, [S.l.], v. 30, n.2, p. 79-88, 2007.

5.6 Antiparasitários

5.6.1 Anti-helmínticos

Isabela Heineck

As helmintíases representam grave problema de saúde pública, com variedade relacionada ao saneamento básico, grau de escolaridade, condições socioeco-

nômicas hábitos de higiene e idade, entre outras. A elefantíase, por exemplo, é a segunda principal causa de incapacidade permanente em todo o mundo (causa deformação de pernas e genitais), e os ancilostomídeos provocam anemia grave, um dos mais importantes problemas materno-infantis¹. O aumento da suscetibilidade dos indivíduos infectados concomitantemente com ancilostomídeos e bactérias, protozoários, ou infecções virais, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e tuberculose, também é de considerável preocupação na saúde pública². Os principais sintomas dessas doenças são dor abdominal, obstrução intestinal, depleção de carboidratos, anemia, desnutrição, fraqueza, diarreia, anorexia, prurido e deformação¹. O tratamento das helmintíases é feito com terapia farmacológica oral, em diferentes doses e posologias. Os anti-helmínticos são considerados relativamente eficazes e seguros³.

Albendazol tem sido considerado como primeira escolha para algumas helmintíases intestinais, como para o tratamento de ancilostomíase por *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*². Tem eficácia comparável a outros anti-helmínticos que atuam contra *Ascaris lumbricoides* e *Trichiuris trichiura*, para este último deve ser utilizado em regime de múltiplas doses². Revisão Cochrane⁴ 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; mostrou eficácia discretamente menor do que ivermectina e semelhante em comparação a dietilcarbamazina; dada a diversidade de resultados, não foi possível mostrar o efeito de albendazol sobre parasitos adultos e larvários, quer isolado ou em combinação com outros fármacos. Para estrogiloidíase (*Ancylostoma braziliense*) e larva migrans cutânea (*A. caninum*), albendazol tem sido indicado como opção à ivermectina⁵. É recomendado para hidatidíase (*E. granulosus*), sendo usado como coadjuvante de ressecção cirúrgica ou drenagem percutânea do cisto⁵. Albendazol mostrou-se capaz de reduzir o número de lesões císticas viáveis na neurocisticercíase causada por *Taenia solium* em pacientes adultos⁶. Anti-helmínticos tem sido indicados para tratar anemia em grávidas causada principalmente por ancilostomídeos. No entanto, revisão Cochrane de três estudos (1.329 mulheres) não observou resultado significativo na anemia materna após a utilização de dose única de albendazol ou mebendazol durante o segundo trimestre da gravidez⁷. O esquema de dose única se limita a algumas indicações e a dose em criança até 2 anos deve ser reduzida para 200 mg⁶ (ver monografia, página 375).

Dietilcarbamazina tem uso restrito para tratamento de filariase linfática, tendo efeito sobre microfilárias e parasitos adultos. O resultado de esquemas de dose única de dietilcarbamazina isolada, associada com albendazol e ivermectina com albendazol sobre filariase foi medido após 2 anos. O tratamento com dietilcarbamazina isolada e associada com albendazol demonstraram significantes benefícios de longo prazo em reduzir a microfilaremia ($P < 0,05$), com redução desprezível sobre a antigenemia⁸. De acordo com a revisão sistemática conduzida por Reddy e colaboradores, o uso combinado e em dose única de dietilcarbamazina e albendazol reduziu a prevalência de microfilaremia de 16,7% para 5,3% e de ivermectina e albendazol de 12,6% para 4,6%. A diferença entre as combinações não foi estatisticamente significativa¹. Em programa indiano de eliminação de filariase linfática⁹, dose única anual de dietilcarbamazina, isolada ou em associação com albendazol, 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 parasitos (49% vs. 97%). Outra comparação entre dietilcarbamazina isolada (300 mg, em dose anual) e associada

a albendazol (400 mg) mostrou perfis de segurança similares¹⁰ (ver monografia, página 485).

Ivermectina é considerado fármaco de primeira escolha para o tratamento da estrogiloidíase humana^{5, 11} e para oncocercose, sendo preferida à dietilcarbamazina em razão de graves reações associadas à destruição das microfilárias⁵. Também é útil em escabiose¹², filariase e larva migrans cutânea^{5, 11}. Como tratamento em massa para erradicação de filariose linfática, ivermectina e dietilcarbamazina foram avaliadas em relação ao número de formas parasitárias adultas. Ivermectina e dietilcarbamazina destruíram 96% e 57% das microfilárias e reduziram sua produção em 82% e 67%, respectivamente. Em tratamentos de longo prazo corre-se o risco de toxicidade¹³ (ver monografia, página 800).

Praziquantel é a primeira escolha na esquistossomose causada por todas as espécies de *Schistosoma*^{5, 11, 14}. Estudos apontam resultados positivos no uso de praziquantel em combinação com albendazol no tratamento da cisticercose, após ressecção cirúrgica. No entanto, o benefício desta combinação ainda não está claro¹⁵ (ver monografia, página 913).

Oxamniquina é opção ao praziquantel no tratamento de esquistossomose. Seu uso no Brasil, desde a década de 1970, indica efetividade de cura parasitológica em torno de 80%, havendo comunicados de menor eficácia em tratamento de esquistossomose em outros países. Em pediatria representa recurso importante, pois praziquantel não é produzido em apresentações farmacêuticas adequadas para uso em crianças. Oxamniquina é relativamente bem tolerada, tendo como efeitos adversos comuns náuseas, vômitos, sonolência, tontura e, mais raramente, convulsões^{14, 16} (ver monografia, página 888).

Referências

1. REDDY, M. et al. Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases. A Systematic Review. *JAMA*, Chicago, Ill, v. 298, n. 16, p. 1911-1924, 2007.
2. KEISER, J.; UTZINGER, J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, Chicago, Ill, v. 299, n. 16, p. 1937-1948, 2008.
3. De CARLI, G.A.; TASCA, T.; MACHADO, A. R.L. Parasitoses Intestinais. In: DUCAN, B. B. et al. *Medicina Ambulatorial: Condutas de atenção primária baseada em evidências*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 1465-1475.
4. ADDISS, D. et al. Albendazole for lymphatic filariasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art.No. CD 003753. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva. 2008. Disponível em <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
6. ABBA, K.; RAMARATNAM, S.; RANGANATHAN, L. N. Anthelmintics for people with neurocysticercosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD 000215. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
7. HAIDER, B. A. et al. Effect of administration of antihelminthics for soil transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD005547. DOI: 10.1002/14651858.CD005547.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
8. SUNISH, I. P. et al. Impact of single dose of diethylcarbamazine and other antifilarial drug combinations on bancroftian filarial infection variables: assessment after 2 years. *Parasitol. Int.*, [S.l.], v. 55, n. 3, p. 233-236, 2006.
9. RAJENDRAN, R. et al. 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*, [S.l.], v. 11, n. 6, p. 851-861, 2006.
10. YONGYUTH, P. 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.*, Bangkok, TH, v. 90, n. 3, p. 552-563, 2007.
11. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. Anthelmintics. 59. ed. March 2010. London: BMJ Publishing Group: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf>>. Acesso em: julho 2010.
 12. STRONG, M.; JOHNSTONE, P. Interventions for treating scabies. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7, 2010. Art. No.: CD000320. DOI:10.1002/14651858.CD000320.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
 13. STOLK, W. A. et al. Effects of ivermectin and diethylcarbamazine on microfilariae and overall microfilaria production in bancroftian filariasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Mclean, Va., US, v. 73, n.5, p. 881-887, 2005.
 14. FERRARI, M. L. A. et al. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bull. WHO*, [S.l.], v. 81, p. 190-196, 2003.
 15. BYGOTT, J. M.; CHIODINI, P. L. Praziquantel: neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? *Acta Trop.* Aug., [S.l.], v. 111, n. 2, p. 95-101, 2009.
 16. SACONATO, H.; ATALLAH, A. Interventions for treating schistosomiasis mansoni. Cochrane Database of Systematic Reviews. In. *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD 000528. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

5.6.2 Antiprotzoários

Subcomissão Editorial

5.6.2.1 Amebicidas, giardídeos e tricomonídeos

Metronidazol (cuja forma insolúvel em água é o **benzoilmetronidazol**) é amebicida tecidual e tem sido a primeira escolha para casos de infecção ativa por *Entamoeba histolytica* (disenteria ou abscesso hepático), estimando-se eficácia de 90%. No entanto, sua recomendação para disenteria amebiana endêmica é controversa. Em revisão de Clinical Evidence¹, não se encontram estudos controlados por placebo que atestem o benefício do fármaco na disenteria amebiana endêmica. Nove estudos compararam metronidazol *versus* tinidazol, a maioria deles mostrando índices elevados de falha de tratamento (permanência de sintomas ou de parasitas depois de 30 dias) e reações adversas com metronidazol (ver monografia, página 850).

Todos os pacientes com amebíase invasiva (10% das pessoas infectadas com *Entamoeba histolytica*) requerem tratamento com um amebicida tecidual seguido por um luminal, de modo a erradicar o agente infectante do cólon²⁻⁴. Para casos específicos, a **teclozana** é recomendada como amebicida luminal para erradicação de amebas que permanecem na luz intestinal após tratamento da amebíase invasiva. Seu uso é restrito a indivíduos assintomáticos, em áreas não endêmicas³ (ver monografia, página 1010).

Na 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 metronidazol¹.

Na giardíase, **metronidazol** é a primeira escolha. Metronidazol em doses repetidas mostrou eficácia semelhante a secnidazol em dose única⁵ e a tinidazol em dose única⁶.

Referências

1. DANS, L.; MARTÍNEZ, E. Amoebic dysentery. In: *BMJ Clinical Evidence*. [Web publication date]: 01 Jan. 2007. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.
2. GONZÁLES, M. L. M.; DANS, L. F.; MARTINEZ, E. G. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis (protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010, art. n.º CD006085. DOI:10.1002/14651858.CD006085.pub 2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/entity/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
4. PRITT, B. S.; CLARCK, C. G. Amebiasis. *Mayo Clin. Proc.*, v. 83, n.10, p. 1154-1160, 2008. Disponível em: <<http://www.mayoproceedings.com/content/83/10/1154.long>>.
5. ESCOBEDO, A. A. et al. A randomized trial comparing mebendazole and secnidazole for the treatment of giardiasis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, [S.l.], v. 97, n. 5, p. 499-504, 2003.
6. CIMERMAN, B. et al. Evaluation of secnidazole gel and tinidazole suspension in the treatment of giardiasis in children. *Braz. J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 1, n. 5, p. 241-7, 1997.

5.6.2.2 Antimaláricos

Antimaláricos são usados para a profilaxia de malária e tratamento da doença. No Brasil, o Programa Nacional de Controle de Malária tem um protocolo clínico, o Manual Terapêutico da Malária¹.

Todos os plasmódios têm complexo ciclo biológico, tanto no hospedeiro humano quanto no vetor (mosquito anofelídeo) e o esquema terapêutico adequado deve conter fármacos que atuem em todas as fases do ciclo. É preciso considerar o tipo de *Plasmodium* causador da infecção, a classificação clínica do paciente (se tem malária não complicada ou grave) e se pertence a grupos especiais como crianças, idosos ou grávidas que devem ter um tratamento diferenciado. Resistência às espécies de *Plasmodium* constitui sério problema para o tratamento. Assim, igualmente importante é o conhecimento das áreas epidemiológicas onde já existe resistência para diferentes medicamentos antimaláricos.

Existem opções terapêuticas para tratamento. É consenso que a malária é uma doença que deve ser tratada por combinação de fármacos²⁻⁴. A inexistência de um único tratamento igualmente efetivo contra as espécies de plasmódio mais prevalentes no país e a impossibilidade de distinguir clinicamente a infecção por uma ou outra espécie ou por ambas simultaneamente, leva à necessidade de estabelecimento de diagnóstico de laboratório específico para o tratamento adequado dos pacientes, que indique a terapêutica a ser utilizada em cada caso.

Os casos de malária diagnosticados hoje no Brasil são preponderantes por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*.

Destaca-se a importância do tratamento de grávidas com malária. Revisão de 16 estudos⁶ mostrou que antimaláricos dados a elas reduzem parasitemia antenatal, anemia antenatal, malária placentária e mortes perinatais.

Arteméter, derivado da artemisinina, tem absorção errática, quando administrado por via oral, que pode ser parcial⁶. É usado também por via intramuscular e avaliado para tratamento de malária grave por *P. falciparum*. Uma revisão⁷, comparou arteméter intramuscular a quinina no tratamento de malária cerebral em crianças, encontrando desfechos similares (mortes, complicações neurológicas, tempo de inconsciência, desaparecimento de febre e de parasitas) (ver monografia, página 403).

Na malária por *P. falciparum* complicada ou grave, o esquema preferente de tratamento é **artesanato de sódio** (também derivado da artemisinina) por via parenteral, combinada a clindamicina. Revisões demonstraram redução da mortalidade com uso de artesanato comparado com quinina intravenosa na

malária grave por *P. falciparum*^{8,9}. A combinação de artesunato a outros anti-maláricos, em especial mefloquina, reduziu de modo marcante a falência de tratamento, a recrudescência e a carga de gametócitos¹⁰ (ver monografia, página 404).

A associação **artesunato-mefloquina** foi comparada a mefloquina isolada, mostrando-se mais eficaz do que a monoterapia em áreas de baixa transmissão de malária¹¹. A associação entre artesunato e mefloquina parece ser superior, tendo demonstrado menor falência parasitológica nos dias 28 e 42¹². Os efeitos adversos não diferiram entre as duas estratégias. Artesunato + mefloquina parece superar arteméter + lumefantrina na cura de malária não-complicada¹³. Os efeitos adversos provocados por artesunato-mefloquina foram leves, incluindo cefaleia, náuseas, vômitos e tontura¹⁴ (ver monografia, página 405).

Clindamicina em combinação com quinina é usada para malária não complicada por *P. falciparum* em crianças com menos de 6 meses e mulheres grávidas. Na malária complicada, os esquemas de primeira escolha incluem arteméter intramuscular ou artesunato intravenoso associados com clindamicina. A segunda escolha recai sobre quinina intravenosa com clindamicina intravenosa¹. Apesar da escassez de estudos, há provas de que o esquema com quinina + clindamicina¹⁵⁻¹⁷ possa ser útil entre crianças até 12 anos e na gravidez (ver monografia, página 526).

Cloroquina é usada no tratamento de malária por *P. vivax* em associação com primaquina¹. A cloroquina é considerada segura para crianças de todas as idades e para grávidas (ver monografia, página 635).

Doxiciclina faz parte de esquemas de combinações de antimaláricos. É usada em combinação com quinina e primaquina como tratamento de segunda escolha para malária não complicada por *P. falciparum*, sendo considerada eficaz¹⁸ (ver monografia, página 543).

Mefloquina deve ser usada isoladamente apenas como segunda escolha para quimioprevenção em viajantes que visitarão regiões de alto risco de transmissão de *Plasmodium falciparum* na Amazônia Legal, que permanecerão na região por tempo maior que o período de incubação da doença (e com duração inferior a seis meses) e em locais cujo acesso ao diagnóstico e tratamento de malária estejam a mais de 24 horas¹. O uso pouco racional da mefloquina para, em esquema com primaquina, substituir a doxiciclina e a quinina, trouxe aumento da resistência (ver monografia, página 570).

Primaquina combate os gametócitos de todas as espécies de malária humana e as formas hepáticas (hipnozoítas) de *P. vivax*, causando cura radical. É contraindicada na gravidez e em menores de seis meses de idade. A atividade hipnozoitocida está ligada à dose total e não à duração do tratamento. Na prevenção de recidivas de malária por *Plasmodium vivax*, primaquina + cloroquina foi mais eficaz que cloroquina isolada (ver monografia, página 639).

Sulfato de quinina é recomendado como tratamento de segunda linha para malária não complicada por *Plasmodium falciparum*, em combinação com doxiciclina e primaquina. É tratamento de escolha para grávidas e crianças com menos de 6 meses na malária não complicada ou grave por *P. falciparum* em associação com clindamicina¹ (ver monografia, página 630).

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. *Guia prático de tratamento da malária no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_pratico_tratamento_malaria_brasil_2602.pdf>.

2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimalarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated malaria and management of malaria in pregnancy. Report of an Informal Consultation, Geneva: WHO, 1994. WHO/MAL/94.1070. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_MAL_94.1070.pdf>.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Malaria control today*: Current WHO recommendations. Geneva: WHO, 2005. 75p. Disponível em: <<http://www.emro.who.int/sudan/pdf/malaria%20control%20today.pdf>>.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Monitoring and Evaluation Toolkit HIV/ Aids, Tuberculosis and Malaria. 2. 2006. WHO/GF/UNAIDS/USAID/CDC/ UNICEF/WB. Disponível em: <http://www.measuredhs.com/hivdata/guides/GlobalFund_PP_me_toolkitJan2006>.
5. GARNER, P.; GÜLMEZOGLU, A. M. Drugs for preventing malaria in pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. nº CD000169. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
6. JONES, K. L.; DONEGAN, S.; LALLOO, D. G. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. nº CD005967. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
7. AFOLABI, B. B.; OKOROMAH, C. N. Intramuscular artemether for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. nº CD004391. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
8. OMARI, A.; GARNER, P. Intravenous artesunate versus quinine. Clinical Evidence. Malaria: severe, life-threatening: antimalarial treatments, 1 jul. 2007. (based on December 2006 search). Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.
9. OMARI, A.; GARNER, P. Malaria: severe, life-threatening (updated). Clinical Evidence. Web publication date: 01 Jul 2007. (based on December 2006 search). Disponível em: <<http://www.clinicalevidence.bmj.com>>.
10. GARNER, P. et al. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta analysis (structured abstract). In: The Cochrane Library. *Lancet* v. 363, p. 9-17, 2004. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org>>. Acesso em: 8 maio 2009.
11. BUKIRWA, H.; ORTON, L. Artesunate plus mefloquine versus mefloquine for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD004531. DOI: 10.1002/14651858. CD004531.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
12. OMARI, A.A.A.; GAMBLE, C.L.; GARNER, P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. nº CD005564. DOI: 10.1002/14651858. CD005564. pub 4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
13. TAYLOR-ROBINSON, D. et al. Malaria: uncomplicated, caused by Plasmodium falciparum. In: Clinical Evidence. Web publication date: 01 Jan 2008. (based on December 2007 search). Disponível em: <<http://www.clinicalevidence.bmj.com>>.
14. TAYLOR-ROBINSON, D. et al. Artemether-lumefantrine (6 doses) versus artesunate (3 days) plus mefloquine. In: Clinical Evidence. Malaria: uncomplicated, caused by Plasmodium falciparum. Which artemisinin is most effective?, 1 jan. 2008. Disponível em: <<http://www.clinicalevidence.bmj.com>>.
15. LELL, B.; KREMSNER, P. G. Minireview: Clindamycin as an antimalarial drug: review of clinical trials. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 46, n. 8, p. 2315-2320, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC127356/pdf/0774.pdf>>.
16. PUKRITTAYAKAMEE, S.; CHANTRA, A.; VANIJANONTA, S. et al. Therapeutic responses to quinine and clindamycin in multidrug-resistant falciparum malaria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 44, n. 9, p. 2395-2398, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.gov/pma/articles/PMC90075/pdf/002395.pdf>>.

17. McGREADY, R.; CHO, T.; SAMUEL-VILLEGAS, L. et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin *versus* artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, v. 95, n. 6, p. 651-656, 2001. (Abstract).
18. RASHEED, A.; SAEED, S. In vivo efficacy and safety of quinine-doxycycline combination in acute plasmodium falciparum malaria. *Pak. J. Med. Sci.*, v. 24, n. 5, p. 684-688, 2008. Disponível em: <<http://pjms.com.pk/issues/octdec108/pdf/vivo.pdf>>.

5.6.2.3 Medicamentos para o tratamento da toxoplasmose e adjuvantes

A maioria das infecções causadas por *Toxoplasma gondii* são autolimitadas, não requerendo tratamento. Exceções são o comprometimento ocular e a infecção em pacientes imunodeprimidos. Nestes últimos, a infecção pode resultar em encefalite, miocardite ou pneumonite. Outro aspecto a considerar é o comprometimento encefálico em pacientes com HIV/Aids, já que a deficiência na imunidade em pacientes previamente infectados pode acarretar encefalite ou meningoencefalite. Transmissão congênita pode ocorrer quando há infecção primária no início da gravidez ou quando a grávida é imunodeprimida e pode acontecer aborto espontâneo, morte fetal ou doença congênita grave. Não há consenso sobre a melhor estratégia de controle da toxoplasmose congênita. Não há estudos randomizados sobre tratamento de toxoplasmose em grávidas e em recém-nascidos com toxoplasmose congênita. 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 comparado útil para discernir se há eficácia do tratamento da toxoplasmose em grávidas¹. A prevenção primária da infecção congênita consiste em identificá-la na grávida e preveni-la no feto, e a secundária tenciona reduzir a gravidade das sequelas. Recém-nascidos com infecção devem ser tratados, mesmo que assintomáticos, pois séries de casos com controles históricos demonstraram redução de complicações. A repercussão de medicamentos preventivos não está definida pela falta de provas². Combinações de fármacos 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 diante de sinais de gravidade, como diminuição de acuidade visual, lesões maculares ou peripapilares, entre outros. Lesões pequenas e periféricas podem não ser tratadas em pacientes imunocompetentes. Revisão sistemática não mostrou a utilidade do tratamento rotineiro com antimicrobianos em retinocoroidite, recomendando-se a realização de ensaios clínicos randomizados³.

Sulfadiazina + pirimetamina, acompanhadas de folinato de cálcio, constitui o tratamento padrão de toxoplasmose na maioria das situações em que é recomendado. Cerca de 80% dos pacientes que toleram a combinação têm decurso clínico. Em recém-nascidos este esquema é utilizado pelo período de um ano, havendo divergência quanto a doses. A sulfonamida acarreta risco de *kernicterus* no neonato e assim deve ser evitada no terceiro trimestre da gravidez⁴⁻⁶. Sulfadiazina e pirimetamina produzem bloqueio em sequência do metabolismo do ácido fólico, e em altas doses, pirimetamina causa depleção do ácido fólico e supressão medular que pode se manifestar como anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia⁷ (ver monografia, página 962).

Folinato de cálcio é fármaco coadjuvante que corrige o risco de supressão da medula óssea causada pelo uso de pirimetamina nas doses usadas no tratamento da toxoplasmose (ver monografia, página 718).

Espiramicina está restrita 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 os índices 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 mostraram boa tolerabilidade e não se observaram efeitos teratogênicos⁸ (ver monografia, página 663).

Pirimetamina + sulfadiazina ou clindamicina mostra-se igualmente efetiva. Está contraindicada no primeiro trimestre da gravidez (ver monografia, página 907).

Clindamicina produz bons resultados em infecção com comprometimento ocular. Corticosteroides sistêmicos são associados quando há comprometimento de mácula, nervo óptico e banda papilomacular. Nos pacientes intolerantes à sulfadiazina, a alteração recomendada é a clindamicina. Segundo Mathelier-Fusade e Leynadier⁹, a intolerância a sulfonamidas em pacientes HIV positivos chega a ser 10 vezes mais frequente do que na população em geral. Em meta-análise comparando a eficácia de pirimetamina + sulfadiazina e pirimetamina + clindamicina no tratamento de encefalite toxoplásmica em adultos HIV positivos não foi observada diferença significativa entre eles¹⁰ (ver monografia, página 526).

Referências

1. PEYRON, F.; WALLON, M.; LIOU, C.; GARNER, P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. nº CD001684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
2. PEYRON, F.; WALLON, M. Options for the pharmacotherapy of toxoplasmosis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.*, v. 2, n.8, p.1269-1274, 2001.
3. GILBERT, R. E.; HARDEN, M.; STANFORD, M. R. Antibiotics *versus* control for toxoplasma retinochoroiditis Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. nº CD002218. DOI: 10.1002/14651858.CD002218.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
4. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 2009. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br>>.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
6. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 59th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2010. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com/mc>>.
7. McEVOY, G.K. (Ed.). *AHFS drug information 2007*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2007.
8. KRAVETZ, J. *Congenital toxoplasmosis*. Web publication date: 27 Mar 2008. In: Clinical Evidence. Web publication date: 01 Jan 2008. (based on May 2010 search). Disponível em: <http://www.clinicalevidence.bmj.com>.
9. MATHELIER-FUSADE, P.; LEYNADIER, F. Intolerance to sulfonamides in HIV infected subjects. Toxic and allergic origin. *Presse Med.*, v. 22, n.19, p.1363-135, 1993.
10. DEDICAT, M.; LIVESLEY, N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD005420. DOI:10.1002/14651858.CD005420.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

5.6.2.4 Medicamentos para o tratamento da tripanossomíase

Benznidazol tem eficácia para o tratamento de doença de Chagas na forma aguda e nas formas de reativação da doença. A eficácia é definida como a negatização das provas sorológicas na fase aguda; na fase crônica estas não têm valor definido e emprega-se a detecção do DNA do parasita, embora não haja validade para isso no controle da cura.

Na forma aguda, o sucesso terapêutico se dá em 65 -70% dos casos e na reativação em 80%, quando o tratamento é precoce^{1,2}. Apresenta boa tolerabilidade, melhor que opções terapêuticas como o nifurtimox.

O aparente melhor resultado de alguns casos tratados por longo prazo e a identificação de parasitas em lesões crônicas levaram à recomendação de manutenção do tratamento em pacientes com lesões anatômicas. Isto porque as lesões crônicas da doença de Chagas são entendidas como decorrentes da parasitemia e não mais de uma reação autoimune, como anteriormente aventado.

As revisões sistemáticas e meta-análises no tema são escassas e os estudos identificados apresentam problemas quanto ao cegamento e à distribuição aleatório. Revisão Cochrane recente não encontrou provas suficientes da eficácia de benznidazol no tratamento de infecção por *T. cruzi* crônica e cardiopatia chagásica crônica, especialmente na presença de sintomas cardíacos³. Por outro lado, revisão sistemática prévia avaliou o tratameto da infecção crônica assintomática. Benznidazol reduziu significativamente a proporção de xenodiagnósticos positivos em adultos e crianças e diminuiu os títulos de anticorpos e aumentou a soroc conversão negativa em crianças. Porém, os estudos não avaliaram nenhum desfecho clínico e apresentaram falhas metodológicas⁴ (ver monografia, página 421).

Referências

1. BRAGA, M. S. et al. Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 42, n. 3, p. 157-161, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rimsp/v42/n3/2175.pdf>>.
2. BRITTO, C. et al. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 96, p. 823-826, 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/mioc/v96/n6/4182.pdf>>.
3. REYES, P. P. A.; VALLEJO, M. Trypanocidal drugs for late-stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD004102. DOI: 10.1002/14651858. CD004102.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
4. VILLAR, J. C. et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD003463. DOI: 10.1002/14651858. CD003463.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

5.6.2.5 Medicamentos para o tratamento da leishmaníase

A leishmaníase é doença endêmica em várias regiões brasileiras, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Os vetores são os mosquitos flebotômíneos e os reservatórios naturais outros mamíferos que não o homem, como roedores e cães. A possibilidade de infecção de animais domésticos torna a ocorrência de surtos comum em algumas áreas do país. As formas clínicas da doença têm va-

riedade configurando diferente gravidade: visceral (“kala-azar” adaptado como “Calazar”)¹, cutânea, cutânea difusa, mucocutânea e lesões nodulares iniciais. A forma cutânea com frequência se cura espontaneamente, mas lesões mais extensas requerem tratamento. O diagnóstico precoce favorece a cura e evita a progressão para formas mais graves da doença.

O tratamento tradicionalmente envolve compostos de antimônio. No entanto, outras possibilidades de tratamento são propostas, uma vez que os antimoniais são tóxicos, o tratamento é doloroso e há indícios de emergência de resistência. Como fator complicador, os ensaios clínicos até agora têm baixa qualidade metodológica. Revisão Cochrane de 38 ensaios com total de 2728 participantes mostrou que a maioria dos estudos não permite prova conclusiva sobre as diferentes opções terapêuticas².

Todos os medicamentos usados na leishmaníase apresentam efeitos adversos discretos a graves. O tratamento deve ser cuidadosamente monitorado.

Antimoniato de meglumina é composto de antimônio pentavalente disponível no Brasil e constitui a escolha em todas as formas de leishmaníase. A forma mucocutânea não responde tão bem ao antimonial e há frequente recorrência. Pentamidina ou anfotericina B podem ser empregadas nestes casos. De outro lado, o tratamento bem-sucedido pode induzir grave inflamação ao redor das lesões, até fatal se comprometer laringe ou traqueia, devendo ser tratada simultaneamente com corticosteroides¹ (ver monografia, página 401).

Anfotericina B é a segunda linha de tratamento para leishmaníase dos tipos mucocutânea e visceral, quando houver falha do antimonial. Pode também ser associada ao antimonial nesta situação (ver monografia, página 396).

Pentamidina é utilizada no caso de insucesso com antimônio nas formas visceral, mucocutânea e cutânea difusa e para tratamento da leishmaníase cutânea causada por *L. guyanensis*¹. Embora a resposta inicial seja boa, o índice de recidiva é muito alto (ver monografia, página 786).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/entity/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
 2. GONZÁLEZ, U. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD004834. DOI: 10.1002/14651858.CD004834.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
-

5.7 Antissépticos, desinfetantes e esterilizantes

Lenita Wannmacher

Antissépticos e desinfetantes são utilizados há muito tempo na assistência à saúde de pacientes em hospitais, ambulatorios, clínicas e consultórios, representando papel importante nas práticas de controle e prevenção de infecções¹. Compreendem ampla variedade de agentes químicos que proporcionam antissepsia, desinfecção e preservação. Antissépticos são agentes biocidas normalmente utilizados para inibir crescimento de microrganismos em tecidos vivos, pele e mucosas, enquanto desinfetantes são mais utilizados em artigos e superfícies, podendo apresentar ação esporostática, dependendo de algumas condições de uso e tipo de agente¹.

Álcool etílico é usado como antisséptico e desinfetante. A concentração ideal é de 70%. Age rapidamente sobre bactérias vegetativas (inclusive micobactérias), vírus e fungos, mas não é esporicida. Por isso não se recomenda para este-

rilização, apenas para desinfecção de superfícies e antisepsia de pele. Atua por meio do rompimento de membranas, com rápida desnaturação de proteínas e consequente lise celular². A ação antimicrobiana aumenta em presença de água, por isso concentrações acima de 90% não são tão eficazes^{1,3}. Estudos demonstram equivalência e até superioridade da higienização com álcool comparada à lavagem de mãos com sabão comum ou alguns tipos de antissépticos degermantes. Antisepsia das mãos realizada por simples fricção com álcool diminui contagens microbianas e transmissão de microrganismos, com consequente queda nas taxas de infecções hospitalares. Além disso, apresenta boa tolerabilidade, tendo aceitação, adesão e aumento de frequência de higienização pelos profissionais². Estudo comparou quatro tipos de antissépticos na descontaminação das mãos – álcool, clorexidina, triclosana e iodopovidona – mostrando superioridade de álcool e clorexidina⁴. Comparação entre álcool e clorexidina demonstra equivalência com ambos ou superioridade do álcool. Larson e colaboradores⁵ encontraram redução microbiana semelhante com clorexidina 2% e etanol 61%. Além disso, higienizar com álcool exigiu muito menos tempo e reduziu 50% dos custos. Girou e colaboradores⁶ obtiveram melhores resultados com álcool do que com sabão contendo clorexidina 4%. Vários estudos evidenciam superioridade de higienização com álcool comparada à lavagem de mãos com sabão comum^{7,8}. A utilização de álcool para higiene de mãos também apresenta menor custo quando comparada à realizada com antissépticos degermantes^{9,10}. Quando comparadas formulações de álcool gel *versus* líquido, a última apresenta melhores resultados na descontaminação das mãos¹¹, mas a adesão ao uso é maior com a primeira¹². Álcool é usado como desinfetante de superfícies, termômetros, estetoscópios e artigos que não toleram outros tipos de desinfecção ou esterilização². Suas vantagens são baixa toxicidade, ação rápida e baixo custo (ver monografia, página 380).

Gliconato de clorexidina é antisséptico que age por rompimento de membranas citoplasmáticas, precipitando conteúdos celulares. Tem melhor atividade contra bactérias gram-positivas, menor atividade contra bactérias gram-negativas e fungos e mínima atividade contra o bacilo da tuberculose. Não é esporicida. Apresenta excelente ação residual, especialmente em adição com álcool. Usa-se em lavagem de mãos e antisepsia bucal. Encontram-se formulações aquosas, alcoólicas ou degermantes². Comparações entre clorexidina e iodopovidona (PVPI) geralmente demonstram superioridade do primeiro antisséptico. Entretanto, esses resultados se equivalem quando ambas se apresentam em formulações alcoólicas e associadas à fricção¹³. Estudo demonstrou ser clorexidina em formulação alcoólica mais eficaz comparativamente a álcool etílico e álcool isopropílico¹⁴. Antisepsia pré-operatória de mãos demonstrou ter eficácia se realizada com álcool comparativamente a clorexidina¹⁵. Estudo realizado em serviços cirúrgicos avaliou dois métodos de higienização das mãos, utilizados em meses alternados: fricção com álcool 75% e escovação com iodopovidona 4% ou gliconato de clorexidina 4%. O desfecho primário correspondeu a taxas de infecção no sítio cirúrgico em 30 dias. Taxas de infecções foram equivalentes nos dois grupos: 2,44% *versus* 2,48%, respectivamente nos grupos de fricção com propanol 75% e fricção com clorexidina 4%¹⁶.

Para desinfecção cirúrgica, estudo¹⁷ comparou uso de campo impregnado com clorexidina 2% a antisepsia prévia da pele com clorexidina 4%, demonstrando melhores resultados com o primeiro para descolonização da pele¹⁷.

Metanálise avaliou o efeito de impregnação de cateteres vasculares e epidurais com clorexidina sobre risco de colonização e infecção bacteriana associadas à sua inserção. Uso de clorexidina reduziu significativamente risco de colonização em cateteres vasculares e epidurais e ponto de inserção. Houve tendência à redução de bacteremias e infecções do SNC associadas à inserção de cateter.

NNT para prevenir um episódio de bacteremia relacionada a cateter intravenosa foi de 142, para um período de inserção de 10 dias e mudança de curativo a cada 5 dias. Reações cutâneas à clorexidina ocorreram em 5,6% dos pacientes em três estudos, predominantemente em recém-nascidos¹⁸. Banhos corporais com clorexidina são recomendados na prevenção de infecções em pacientes graves, internados em unidades de terapia intensiva¹⁹ e também para prevenir colonização e/ou infecção por microrganismos multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina/meticilina (MRSA) e *Enterococcus* sp. resistente a vancomicina (VRE)²⁰. Primeiro banho com clorexidina em recém-nascidos a termo tem mostrado benefícios na redução de colonização e consequente ocorrência de infecções, especialmente por *Staphylococcus aureus*^{21, 22}. Comparando concentrações de clorexidina 0,25, 0,5 e 1%, a higiene corporal realizada com maiores concentrações do antisséptico mostrou maior benefício²² (ver monografia, página 745).

Glutaral é desinfetante que se apresenta na forma de líquido incolor ou amarelo pálido viscoso. Possui atividade bactericida, esporicida, fungicida, virucida e micobactericida. É usado para desinfecção e esterilização de instrumentos, como artigos metálicos, plásticos e de borracha, lentes, hemodialisadores, endoscópios, materiais de terapia respiratória, transdutores, equipamentos de anestesia, entre outros. Não deve ser empregado em desinfecção de superfícies. Tem baixa corrosividade, mas necessita enxague exaustivo. Desinfecção se faz por imersão durante 20 minutos, e esterilização, por imersão durante 10 horas. Glutaral 2% foi comparado a ácido peracético 0,2%, demonstrando semelhante eficácia desinfetante em 20 minutos e sem causar corrosão nos materiais testados no estudo²³. Apresenta toxicidades cutânea e inalatória. É considerado tóxico para profissional, paciente e meio ambiente. Seu descarte no esgoto pode causar contaminação da água². Em virtude dessa importante toxicidade, aumentando o risco ocupacional dos profissionais que o manipulam, a *Occupational Safety and Health Administration (OSHA)* norte-americana recomenda utilização de outras alternativas sempre que possível²⁴. Isso é corroborado por recomendações da Anvisa e do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo que estabelecem muitos requisitos a serem seguidos para uso de glutaral, o que obviamente dificulta e encarece sua utilização, até sugerindo sua substituição, principalmente pelos efeitos tóxicos^{25, 26}. Em outros países glutaral também está gradativamente deixando de ser usado. Uma pesquisa entre hospitais do Canadá, em 2005, mostrou que 49% ainda usavam, enquanto 51% já tinham substituído o glutaral por outras alternativas²⁷ (ver monografia, página 747).

Hipoclorito de sódio é desinfetante com amplo espectro de ação, sendo bactericida, fungicida, micobactericida e virucida, dependendo da concentração. Não deixa resíduos e tem ação rápida e baixo custo. É usado em superfícies, artigos não-metálicos, materiais de terapia respiratória, tonômetros e em lactários¹. Em concentração de 0,1% é eficaz para desinfecção de materiais termossensíveis, tais como nebulizadores, máscaras, sistemas de CPAP e Venturi, acessórios de ventiladores mecânicos e de aparelhos de anestesia, conectores, umidificadores etc. Desinfecção se faz por imersão de 15 a 30 minutos dependendo do tipo de material e onde está situado. Apresenta ação corrosiva sobre metais e inatividade em presença de matéria orgânica. Como antisséptico, é usado no tratamento de canais radiculares dos dentes. Também é bastante usado no tratamento de água, em diferentes concentrações, dependendo da qualidade microbiológica da água desejada²⁸ (ver monografia, página 766).

Iodopovidona é combinação de 10% de iodopovidona e 1% de iodo livre. O polímero aumenta a solubilidade do iodo, promove sua liberação gradativa, aumenta a ação residual e reduz a irritação cutânea²¹. Iodopovidona pode ser encontrado em formulações aquosas, alcoólicas e degermante. Sua atividade

antimicrobiana pode ser alterada por pH, temperatura, matéria orgânica (ex: sangue ou escarro), tempo de exposição, concentração de iodo e quantidade e tipo de materiais orgânicos e inorgânicos associados²¹. É antisséptico tópico de uso frequente. 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 antisséptico e a fricção com álcool. As reduções microbianas foram crescentes com sabões contendo iodopovidona e clorexidina e uso de álcool²⁹. Comparações entre clorexidina e iodopovidona geralmente demonstram superioridade do primeiro antisséptico. Entretanto, esses resultados se equivalem quando ambos se apresentam em formulações alcoólicas e associados à fricção³⁰. Iodopovidona tem menor atividade sobre biofilmes de *Staphylococcus epidermidis* em comparação com álcool 60% e peróxido de hidrogênio 3% e 5%³¹. Quando avaliada a atividade de diferentes antissépticos contra microrganismos sensíveis e resistentes aos antibióticos, verificou-se que iodopovidona é igualmente eficaz contra *Enterococcus faecalis* sensíveis e resistentes à vancomicina (VSE e VRE) e *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à oxacilina (MSSA e MRSA)³².

Para desinfecção em procedimentos mais demorados, especialmente cirúrgicos, deve-se optar por iodopovidona 10% (solução alcoólica ou solução aquosa) ou clorexidina (alcoólica ou aquosa), que apresentam maior ação residual. Para antisepsia de pele, antes da inserção de cateteres intravasculares e ao longo de sua manutenção, tem-se recomendado a utilização de iodopovidona a 10% entre outros³³ (ver monografia, página 783).

Permanganato de potássio é usado como antisséptico, em banhos, para alívio sintomático de lesões cutâneas disseminadas e pruriginosas. Solução a 0,01% foi comparada (controle) a clorexidina 0,2% para limpeza orofaríngea em 471 pacientes hospitalizados em unidades de tratamento intensivo para avaliar seu efeito em incidência de pneumonia nosocomial, dias de hospitalização e mortalidade intra-hospitalar. Limpeza orofaríngea com clorexidina não foi superior à limpeza oral com a solução controle. Porém durante o período de estudo, decresceu a incidência de pneumonia nosocomial, sugerindo que a higiene oral meticulosa traga benefício aos pacientes hospitalizados em unidades de tratamento intensivo³⁵.

Possível ação desinfetante sobre equipamentos metálicos reutilizáveis e em outros de borracha sintética imersos em alta concentração de permanganato de potássio foi investigada em comparação a água estéril³⁶. Após a imersão com a solução teste, eliminaram-se depósitos proteicos (sangue oculto, restos de tecido) sobre os equipamentos, ao contrário do que ocorreu com o controle (ver monografia, página 901).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care*. Geneva: WHO, 2009.
2. KONKEWICZ, L. R. Controle de infecção em odontologia: antissépticos e desinfetantes. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B.C. (Ed.). *Farmacologia clínica para dentistas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 333-350.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Segurança do paciente: higienização das mãos*. Brasília, 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosau/manuel/paciente_hig_maos.pdf>
4. MARCHETTI, M. G. et al. Evaluation of the bactericidal effect of five products for surgical hand disinfection according to prEN 12054 and prEN 12791. *J. Hosp. Infect.*, New York, v. 54, p. 63-67, 2003.
5. LARSON, E. L. et al. Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. *Crit. Care Med.*, New York, v. 29, p. 944-951, 2001.

6. GIROU, E. et al. Efficacy of handrubbing with alcohol based solution *versus* standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *Br. Med. J.*, London, v. 325, p. 362-367, 2002.
7. SICKBERT-BENNETT, E. E. et al. Comparative efficacy of hand hygiene agents in the reduction of bacteria and viruses. *Am. J. Infect. Control.*, v. 33, p.67-77, 2005.
8. KAC, G. et al. Microbiological evaluation of two hand hygiene procedures achieved by healthcare workers during routine patient care: a randomized study. *J. Hosp. Infect.* New York, V. 60, p. 32-33, 2005.
9. LARSON, E. L. et al. Assessment of two hand hygiene regiments for intensive care unit personnel. *Crit. Care Med.*, New York, v. 29, p. 944-951, 2001.
10. HUBER, M. A. et al. Cost analysis of hand hygiene using antimicrobial soap and water *versus* an alcohol-based hand rub. *J. Contemp. Dent. Pract.*, Cincinnati, OH, v. 7, p. 37-45, 2006.
11. DHARAN, S. et al. Comparison of waterless hand antiseptics agents at short application times: raising the flag of concern. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, Thorofare, v. 24, p. 160-164, 2003.
12. TRAORE, O. et al. Liquid *versus* gel handrub formulation: a prospective intervention study. *Crit. Care*, London, v. 11, n. 3, p. R52, 2007.
13. ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE ESTUDOS EM CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (APECIH). *Controle de Infecção na prática odontológica*. São Paulo: APECIH, 2000. 87 p.
14. KONKEWICZ, L. Controle de infecção em odontologia. In: SOUZA, V. H. S.; MOZACHI, N. O *Hospital: manual do ambiente hospitalar*. Curitiba: Maxi Gráfica, 2005. p. 707-726.
15. ROTTER, M. et al. Population kinetics of the skin flora on gloved hands following surgical hand disinfection with 3 propanol-based hand rubs: a prospective, randomized, double-blind trial. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, [S.l.], v. 28, p. 346-350, 2007.
16. PARIENTI, J. J. et al. Hand-rubbing with an aqueous alcoholic solution vs tradicional surgical hand-scrubbing and 30-day surgical site infection rates. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, Il, v. 288, p. 722-727, 2002.
17. EDMISTON, C. et al. Comparative of a new and innovative 2% chlorhexidine gluconate-impregnated cloth with 4% chlorhexidine gluconate as topical antiseptic for preparation of the skin prior to surgery. *Am. J. Infect. Control.*, st. Louis, v. 35, p. 89-96, 2007.
18. HO, K. M.; LITTON, E. Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v. 58, p. 281-287, 2006.
19. BLEASDALE, S. C. et al. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, Il, v. 167, p. 2073-2207, 2007.
20. CLIMO, M. W. et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit. Care Med.*, New York, v. 37, p. 1858-1865, 2009.
21. CUNHA, ML. et al. Effect of the first bath with chlorhexidine on skin colonization with *Staphylococcus aureus* in normal healthy term newborns. *Scand. J. Infect. Dis.*, Stockholm, 2008; 40: 615-620.
22. MULLANY, L. C. et al. A randomized controlled trial of the impact of chlorhexidine skin cleansing on bacterial colonization of hospital-born infants in Nepal. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Baltimore, v. 27, p. 505-511, 2008.
23. VIZCAINO-ALCAIDE, M. J. et al. Comparison of the disinfectant efficacy of Perasafe^a and 2% glutaraldehyde in in vitro tests. *J. Hosp. Infect.*, New York, v. 53, p. 124-128, 2003.
24. OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION (OSHA). *Best practices for the safe use of glutaraldehyde in health care*. US Department of Labor; 2006. 43 p.

25. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Informe técnico nº 04, de março de 2007. *Glutaral em estabelecimentos de assistência à saúde*. Fundamentos para a utilização. Brasília: Anvisa, 2007.
26. SÃO PAULO (Estado). Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 3, de 7 de julho de 2006. Norma Técnica sobre o uso do Glutaral nos Estabelecimentos Assistenciais de Saúde. *Diário Oficial do Estado de São Paulo*, 13 de julho de 2006.
27. RIDEOUT, K. et al. Considering risks to healthcare workers from glutaraldehyde alternatives in high-level disinfection. *J. Hosp. Infect.*, New York, v. 59, p. 4-11, 2005.
28. RUTALA, W. A.; WEBER, D. J. *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities*. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), 2008. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf>
29. LUCET, J. C. et al. Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. *J. Hosp. Infect.*, New York, v. 50, p. 276-280, 2002.
30. NISHIMURA, C. Comparison of the antimicrobial efficacy of povidone-iodine, povidone-iodine-ethanol, and chlorhexidine gluconate-ethanol surgical scrubs. *Dermatology*, Basel, v. 212, Suppl. 1, p. 21-25, 2006.
31. PRESTERL, E. et al. Effects of alcohols, povidone-iodine and hydrogen peroxide on biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v. 60, p. 417-420, 2007.
32. BLOCK, C. et al. Evaluation of chlorhexidine and povidone-iodine activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* using a surface test. *J. Hosp. Infect.*, New York, v. 46, p. 147-152, 2000.
33. O'GRADY, N. P.; ALEXANDER, M.; DELLINGER, E. P. et al. Guidelines for the prevention of intravenous catheter-related infections. *MMWR*, Atlanta, Ga, v. 51, n. RR-10, p. 1-29, 2002.
34. GUPTA, C. et al. Comparison of two alcohol-based surgical scrub solutions with an iodine-based scrub brush for presurgical antiseptic effectiveness in a community hospital. *J. Hosp. Infect.*, New York, v. 65, p. 65-71, 2007.
35. PANCHABHAI, T. S.; DANGAYACH, N. S.; KRISHNAN, A. et al. Oropharyngeal cleansing with 0.2% chlorhexidine for prevention of nosocomial pneumonia in critically ill patients: an open-label randomized trial with 0.01% potassium permanganate as control. *Chest*, [S.l.], v. 135, n. 5, p. 1150-1156, 2009.
36. LAUPU, W.; BRIMACOMBE, J. The effect of high concentration potassium permanganate on protein contamination from metallic and synthetic rubber airway equipment. *Anaesthesia*, London, v. 62, n. 8, p. 824-826, 2007.



MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO MANEJO DAS NEOPLASIAS

6 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO MANEJO DAS NEOPLASIAS

José Gilberto Pereira

Os propósitos da quimioterapia antineoplásica compreendem as seguintes modalidades de tratamentos: primário, paliativo, adjuvante e neoadjuvante, que buscam como respostas: cura, resposta completa, resposta parcial, inalterabilidade ou retardo da progressão da doença ¹⁻³. O tratamento com fármacos citotóxicos é modalidade de cura primária para alguns tipos de câncer, incluindo leucemias, linfomas, coriocarcinomas e câncer de testículo, mas tumores sólidos não são curáveis quando a quimioterapia é empregada isoladamente. Nestes casos, o tratamento é paliativo, diminuindo o tamanho do tumor ou retardando o crescimento, o que reduz os sintomas decorrentes ¹.

Diversos fatores afetam a resposta à quimioterapia, tais como a carga tumoral, heterogeneidade das células tumorais, dose e resistência aos fármacos, e fatores específicos do paciente. A mutabilidade genética das células tumorais determina alterações durante o processo de divisão, e à medida que o tumor aumenta de tamanho a probabilidade de desenvolver diversos mecanismos de resistência aos tratamentos cresce proporcionalmente. Isto explica o padrão de resposta inicial e a recorrência do tumor. A dose é um fator decisivo na determinação da resposta e pode ser definida pela intensidade e duração do tratamento, com base na dose por curso, intervalo entre as doses e dose total acumulada. A determinação destas características é indispensável para ampliar o efeito da quimioterapia sobre a cinética de crescimento tumoral. Além da relação dose-resposta, a toxicidade é um fator limitante no momento de definir a dose do quimioterápico, de modo que muitos pacientes podem não se beneficiar do efeito máximo do tratamento em decorrência da necessidade de redução de doses. O perfil genético e as condições clínicas, antropométricas e fisiológicas dos pacientes interferem na resposta à quimioterapia, mudando o padrão de eficácia e toxicidade dos medicamentos. Na atualidade, a abordagem farmacogenômica tem permitido que os tratamentos sejam individuais, o que contribui para a superação da influência dos fatores específicos do paciente sobre o tratamento ^{1,2}.

Embora a monoterapia seja empregada em alguns casos, o enfoque mais comum para a quimioterapia antineoplásica envolve a combinação de múltiplos fármacos. A vantagem da quimioterapia combinada está dirigida aos diversos tipos de células que constituem um tumor e a seleção dos agentes deve levar em consideração o mecanismo de ação, a atividade antitumoral e o perfil de toxicidade de cada quimioterápico, de forma a promover um efeito sinérgico sobre o tratamento ¹⁻³.

A quimioterapia antineoplásica não deve ser iniciada até que a presença do câncer seja confirmada por diagnóstico anatomopatológico. O estadiamento clínico do câncer em conjunto com as metas definidas para o paciente são imprescindíveis na seleção do tratamento. Esta seleção tem por base diferentes metas terapêuticas; o tratamento de cura tem como alvo erradicar a doença e evitar a recorrência; o paliativo busca aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente; adjuvante é um tratamento também empregado com finalidade de cura, que se administra depois de um tratamento local, quer seja cirúrgico, radioativo ou quimioterápico; denomina-se neoadjuvante o tratamento que antecede a intervenção local e tem como propósito avaliar a sensibilidade do tumor à quimioterapia, bem como controlar ou reduzir a atividade tumoral previamente ao tratamento definitivo. Outra forma de organizar o tratamento do câncer está representada por etapas que têm início com a indução, concebida como primeiro passo para redução das células neoplásicas, seguido da consoli-

dação, que tem a intenção de assegurar os ganhos obtidos na indução e diminuir ainda mais o número de células neoplásicas, e alcançar a remissão completa; por último, a terapia de manutenção, que visa garantir a remissão e evitar a recorrência ^{1, 3, 4}.

Apesar dos esforços para prever o desenvolvimento de complicações da terapia antineoplásica, os agentes quimioterápicos apresentam farmacocinética e toxicidade variada em pacientes individuais. As causas dessa diversidade nem sempre podem ser esclarecidas e muitas vezes estão relacionadas às diferenças interindividuais no metabolismo de fármacos, interações farmacológicas, ou de reservas de medula óssea do paciente. Ao lidar com a toxicidade, recomenda-se acompanhamento e apoio rigorosos, incluindo, quando indicado, transfusões de plaquetas, uso de antibióticos, fatores de crescimento hematopoiéticos e outros medicamentos que reduzam a toxicidade e tornem possível o melhor proveito da quimioterapia ².

Todo tratamento antineoplásico deve ser adotado sob protocolos documentados e ter por referência provas científicas e, sempre que possível, revisados pela equipe multiprofissional antes de serem introduzidos na prática clínica. A aplicação generalizada de experiências clínicas isoladas em oncologia tende a ser desastrosa e leva a desfechos fatais ^{3, 5}.

6.1 Antineoplásicos

Os fármacos utilizados na quimioterapia antineoplásica são comumente classificados pelo seu mecanismo de ação ou pela sua origem. Alquilantes exercem seus efeitos sobre a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) e proteínas, ligando-se ao ADN e inibindo a abertura da dupla hélice. Antimetabólitos assemelham-se naturalmente a componentes da estrutura nuclear, como as bases nitrogenadas, ou atuam inibindo enzimas envolvidas na síntese de ADN e proteínas. Alcaloides da vinca – *Catharanthus roseus* – e taxanos são inibidores da mitose celular, os primeiros ligam-se especificamente à betatubulina e bloqueiam sua capacidade de polimerização à alfatubulina, inibindo a formação dos microtúbulos, já os taxanos promovem a formação dos microtúbulos. Antibióticos antitumorais são produtos de fermentação de espécies de *Streptomyces* e atuam intercalando-se com as bases nitrogenadas na estrutura da dupla hélice. Compostos de platina reagem com o ADN formando ligações cruzadas nas intracadeias e intercadeias entre as guaninas adjacentes, inibindo a replicação e transcrição. Asparaginase priva as células neoplásicas de asparagina necessária à síntese proteica, levando à morte celular. Hidroxiureia é o único agente que inibe a ribonucleotídeo redutase, enzima que converte ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos necessários à síntese e reparação de ADN ^{2, 3}. As categorias ora listadas não representam todo o recurso quimioterapêutico antineoplásico, mas tão somente aquelas consideradas básicas para tratar os tipos de câncer mais prevalentes no país.

6.1.1 Alquilantes

Ciclofosfamida e ifosfamida, derivadas das mostardas nitrogenadas, são os agentes alquilantes mais empregados. Relacionam-se intimamente entre si quanto à estrutura, uso clínico e toxicidade. A ativação desses fármacos se dá pelas oxidases hepáticas de função mista, resultando nos metabólitos ativos mostarda fosforamida, da ciclofosfamida, e mostarda ifosfamida, da ifosfamida. Acroleína, um metabólito comum aos dois fármacos, possui baixa atividade antitumoral, mas é responsável por alguns de seus efeitos tóxicos, incluindo cistite hemorrágica, que pode ser prevenida com hidratação intravenosa adequada e uso de mesna. Efetividade e segurança da ciclofosfamida e da ifosfamida podem ser alteradas por inibidores e indutores de CYP450 ^{3, 8-10}.

Ciclofosfamida é usada, nas formas oral e intravenosa, para o tratamento adjuvante de câncer de mama, leucemias e linfomas, câncer ovário, mieloma, retinoblastoma, neuroblastoma, câncer de pequenas células e de células não pequenas de pulmão. Além da monoterapia, ciclofosfamida é usada em regimes combinados (câncer de mama; câncer de pequenas células de pulmão; câncer de ovário; linfoma não-Hodgkin⁶; e mieloma múltiplo) (ver monografia, página 467).

Ifosfamida é usada no tratamento de câncer de testículos, sarcomas de tecidos moles e linfoma não-Hodgkin. Além da monoterapia, a ifosfamida é usada em regimes combinados (sarcoma⁷; linfoma não-Hodgkin; câncer de testículos). Os efeitos adversos ao uso de ifosfamida assemelham-se ao da ciclofosfamida, porém neurotoxicidade grave é atribuída à ifosfamida, o que pode ser diminuída, em alguns casos, com o emprego de azul de metileno (ver monografia, página 771).

Clorambucila, por ter citotoxicidade seletiva por linfócitos, é o fármaco de escolha para o tratamento de leucemia linfoblástica crônica e macroglobulinemia primária (Waldenström)¹¹; também é utilizada para tratar doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. Usada por via oral em monoterapia, e em regime combinado para tratar doença de Hodgkin. Clorambucila produz mielossupressão moderada, gradual e rapidamente reversível^{3, 8-10} (ver monografia, página 499).

Dacarbazina é usada somente em adultos, por infusão intravenosa, como monoterapia acompanhada de interferona no tratamento de melanoma metastático¹², e em regime combinado nos sarcomas de tecidos moles e doença de Hodgkin. Em pH fisiológico, a dacarbazina é degradada a monometil triazeno imidazol carboxamida, seu metabólito ativo responsável pela metilação de guanina^{3, 8-10} (ver monografia, página 610).

Melfalana é usada por via oral, somente em adultos, no tratamento paliativo de mieloma múltiplo, como monoterapia ou associada à prednisona ou regime combinado, na doença de Hodgkin, no carcinoma epitelial do ovário também como monoterapia^{3, 8-10, 13} (ver monografia, página 831).

6.1.2 Antimetabólitos

Citarabina pode ser administrada por via intravenosa e intratecal. Seu uso predominante é na indução da remissão de leucemia mieloide aguda, como monoterapia¹⁴ ou em regime combinado. Também é usada em leucemia linfoblástica aguda, como monoterapia ou regime combinado, e na fase blástica da leucemia mieloide crônica, em regime combinado. O uso intratecal é dirigido ao tratamento e profilaxia de leucemia meníngea. Duas importantes propriedades são atribuídas à citarabina; a primeira refere-se a um efeito sinérgico único com alquilantes, tiopurinas e antibióticos antraciclínicos, e a segunda é sobre a maneira como a efetividade clínica é afetada pelos diferentes esquemas de administração. Citarabina é potente mielossupressor e requer estreito monitoria hematológica^{3, 8-10} (ver monografia, página 481).

Fluoruracila em regime combinado é considerada tratamento de primeira escolha para câncer de mama, câncer gástrico¹⁵, câncer de células escamosas de cabeça e pescoço¹⁶, carcinoma de células da ilhota e câncer colorretal¹⁷. Fluoruracila é indicada no tratamento paliativo de câncer de pâncreas associado à terapia quimiorradioativa adjuvante. Topicamente, fluoruracila é empregada nas lesões malignas e pré-malignas de células basais da pele^{3, 8-10} (ver monografia, página 716).

Gencitabina, em regime combinado com paclitaxel, é indicada com tratamento de primeira linha de câncer de mama metastático refratário à terapia adjuvante com antibióticos antraciclínicos; em combinação com cisplatina é

indicado como primeira linha no tratamento de câncer de células não pequenas de pulmão localmente avançado ou metastático e para tratamento de câncer de ovário avançado recorrente; é também primeira linha no tratamento de câncer de pâncreas localmente avançado não ressecável ou metastático previamente tratado com fluoruracila¹⁸⁻²⁰. Gencitabina é potente radiosensibilizante e não deve ser empregado em conjunto com radioterapia^{3, 8-10} (ver monografia, página 557).

Mercaptopurina é usada principalmente no tratamento da leucemia linfoblástica aguda. Geralmente, é empregada como componente de regimes combinados com metotrexato para terapia de indução e manutenção, uma vez que é menos efetiva como monoterapia. Embora a azatioprina seja preferida, a mercaptopurina também é usada no tratamento da doença de Crohn quando sulfassalazina é ineficaz ou quando corticosteroides não podem ser interrompidos ou suas doses reduzidas^{3, 8-10} (ver monografia, página 833).

Metotrexato de sódio, em combinação com outros agentes quimioterápicos, é frequentemente usado no tratamento de manutenção da leucemia linfoblástica aguda em crianças, câncer de mama (em monoterapia ou combinado), linfoma não-Hodgkin avançado, incluindo linfoma de Burkitt e linfossarcoma, coriocarcinoma (em monoterapia ou combinado), micose fungoide avançada, câncer de pulmão, sarcoma osteogênico, câncer de cabeça e pescoço e linfoma linfoblástico. Metotrexato é usado por via intratecal na profilaxia da leucemia linfoblástica aguda e como tratamento de câncer meníngeo ou linfoma. Folinato de cálcio sempre deve ser administrado quando metotrexato for usado, pois isto ajuda a prevenir mucosite e mielossupressão deste tratamento^{3, 8-10} (ver monografia, página 844).

Tioguanina é utilizada com sucesso, em combinação com outros quimioterápicos, como a citarabina, para obter a remissão, consolidação e manutenção no tratamento de leucemia mieloide aguda (não linfocítica)^{8, 9, 10} (ver monografia, página 1011).

6.1.3 Alcaloides e outros produtos naturais

Docetaxel é empregado no tratamento de câncer ovário, câncer de mama e de células não pequenas de pulmão localmente avançados ou metastáticos, após falha da quimioterapia. Também é empregado em combinação com doxorubicina e ciclofosfamida no tratamento adjuvante de câncer de mama ressecável com gânglios positivos, e em combinação com cisplatina no câncer de pulmão não ressecável em pacientes virgens de quimioterapia. Como monoterapia ou em associação com prednisona, docetaxel é usado no câncer de próstata metastático refratário a androgênio²¹. É usado em associação com cisplatina e fluoruracila no tratamento de indução no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e no tratamento de adenocarcinoma gástrico avançado, incluindo adenocarcinoma da junção gastresofágica, em pacientes virgens de quimioterapia. Docetaxel traz vantagens sobre o paclitaxel com relação à maior atividade antitumoral e menor frequência de efeitos adversos graves, entretanto, a retenção hídrica e a toxicidade cutânea podem ser fatores limitantes ao tratamento com docetaxel em alguns pacientes. Na clínica, o índice de resposta aos diferentes taxanos parece ser semelhante^{3, 8-10, 22-24} (ver monografia, página 652).

Etoposídeo, em regime combinado, tem como indicação principal o tratamento de câncer de pequenas células de pulmão (ciclofosfamida e doxorubicina, carboplatina mais radioterapia, cisplatina) e câncer de testículo (cisplatina, cisplatina e bleomicina, cisplatina e ifosfamida mais mesna) nos quais os índices de resposta observados foram, respectivamente, 90% e 80%. Etoposídeo é ativo também em leucemias, linfomas, sarcomas, tumores de células germinativas e embrionárias^{3, 8-10} (ver monografia, página 679).

Paclitaxel, em combinação com cisplatina, é indicado como tratamento de primeira linha do câncer de células não pequenas de pulmão não ressecável ou não tratável com radioterapia³⁵; também, em combinação com cisplatina dada por via intraperitoneal, como tratamento de primeira linha de câncer ovário avançado. É indicado no tratamento de segunda linha do sarcoma de Kaposi relacionado a HIV/Aids. Também é empregado no tratamento adjuvante do câncer de mama com gânglios positivos, administrado em sequência à doxorubicina ou em conjunto com doxorubicina e ciclofosfamida; ainda combinado com antibióticos antraciclínicos, é usado na falha da quimioterapia de câncer de mama avançado metastático ou recorrente^{3, 8-10, 22, 24} (ver monografia, página 891).

Vimblastina, em combinação com outros agentes quimioterápicos, provou ser extremamente útil em tumores metastáticos de testículo. Além disso, apresentou respostas benéficas em vários linfomas tais como a doença de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma da mama, pulmão e bexiga, micose fungoide, coriocarcinoma e doença de Letterer-Siwe^{3, 8-10} (ver monografia, página 998).

Vincristina, em combinação com ciclofosfamida e doxorubicina, é considerada tratamento de primeira linha para leucemia linfoblástica aguda, rabdomiossarcoma embrionário, câncer de pequenas células de pulmão, doença de Hodgkin, linfoma de Burkitt (vários regimes), meduloblastoma cerebral, câncer do colo uterino²⁵ e linfoma folicular^{3, 8-10, 26} (ver monografia, página 1001).

6.1.4 Antibióticos

Bleomicina, em combinação com outros agentes quimioterápicos, é muitas vezes considerada terapia de primeira linha para a doença de Hodgkin²⁷, câncer de testículo, de colo uterino e de células escamosas da cabeça e pescoço. Bleomicina também tem lugar no tratamento de derrame pleural neoplásico e no carcinoma de pâncreas. A bleomicina é um quimioterápico muito ativo, no entanto, a toxicidade pulmonar limita sua utilização^{3, 8-10} (ver monografia, página 980).

Dactinomicina, como parte de regimes combinado ou tratamento multimodal, é indicada para o tratamento do tumor de Wilms (associada a outros fármacos e à radioterapia, de acordo com o estadiamento do tumor), rabdomiossarcoma em crianças, sarcoma de Ewing, câncer de testículo não seminomatoso (combinada a outros fármacos, previamente ou não à radioterapia). Como monoterapia ou como parte de regime combinado, é indicada para o tratamento da neoplasia trofoblástica da gravidez²⁸. É também indicada como paliativo ou tratamento adjuvante de tumores localmente recorrentes ou tumores sólidos de localização regional^{3, 8-10} (ver monografia, página 612).

Daunorrubicina é componente importante da maioria dos regimes combinados padrões que usam citarabina para indução da remissão inicial de leucemia mieloide aguda em adultos. Em combinação com vincristina mais prednisona ou doxorubicina mais asparaginase, daunorrubicina é usada na remissão de leucemia linfoblástica aguda. Na leucemia linfoblástica aguda em crianças, a utilidade de daunorrubicina é menos evidente, porém, combinada à asparaginase, aumenta a duração do período de remissão em pacientes que não alcançaram a consolidação como parte do tratamento íntegro^{3, 8-10} (ver monografia, página 535).

Doxorubicina, em combinação com outros quimioterápicos, é muitas vezes considerada agente de primeira linha para câncer de bexiga^{29, 30}, câncer de mama²⁴, câncer de endométrio, sarcoma de Ewing, doença de Hodgkin avançada, carcinoma de células ilhotas, câncer do fígado, sarcomas³¹, câncer de pequenas células de pulmão, linfoma não-Hodgkin^{6, 32}, neuroblastoma, retinoblastoma, e tumor de Wilms^{3, 8-10} (ver monografia, página 546).

Idarrubicina pode ser considerada como opção à daunorrubicina no tratamento da leucemia aguda, especialmente em pacientes com recorrência, jus-

tificada pela menor tendência da idarrubicina à resistência cruzada ^{3, 8-10} (ver monografia, página 563).

6.1.5 Compostos de platina

Carboplatina apresenta eficácia semelhante à cisplatina na maioria das aplicações clínicas, porém, o uso de carboplatina é mais adequado em pacientes com função renal comprometida, pois não exige hidratação com grandes volumes; ainda, pacientes com alto risco de neurotoxicidade e ototoxicidade toleram melhor carboplatina. Inversamente, a mielossupressão é preocupação maior com o uso deste fármaco, além do desenvolvimento de resistência em alguns casos de câncer de ovário em pacientes com tratamento prévio à base de platina. Em combinação com paclitaxel e bevacizumabe, carboplatina é primeira linha no tratamento de câncer avançado de células não pequenas de pulmão. No tratamento neoadjuvante pós-ressecção de câncer de ovário, é usada em regime combinado com paclitaxel, ciclofosfamida com ou sem doxorrubicina ¹³. No tratamento paliativo de câncer de ovário avançado recorrente já tratado com cisplatina, carboplatina com etoposídeo, ifosfamida mais mesna é considerado um regime de segunda escolha ^{3, 8-10} (ver monografia, página 452).

Cisplatina foi o primeiro agente antineoplásico, contendo platina, a ser amplamente usado contra uma grande variedade de neoplasias. O fármaco é mais eficaz quando usado em combinação com outros antineoplásicos. A cisplatina, como monoterapia ou em regimes combinados, é frequentemente utilizada como terapia de primeira linha e tem demonstrado eficácia contra câncer de testículo (etoposídeo com ou sem bleomicina), ovário (ciclofosfamida ou paclitaxel) ³³, cabeça e pescoço (fluoruracila) ¹⁶, e bexiga (gencitabina, ciclofosfamida com doxorrubicina, ou metotrexato com vimblastina). Além disso, também tem função importante como parte de regimes combinados para o tratamento de câncer de pequenas células (irinotecano), e de células não pequenas de pulmão (etoposídeo, vinorelbina, vimblastina, docetaxel, paclitaxel, gencitabina) ^{34, 35}. Tradicionalmente, a radioterapia é o tratamento escolhido para a fase inicial do câncer de colo uterino, reservando-se a quimioterapia para tratamento posterior. Fortes provas demonstram que a adição de cisplatina à radioterapia aumenta significativamente a sobrevida dos pacientes com câncer de colo uterino, especialmente aqueles em estágio precoce, de alto risco, ou câncer localmente avançado. Cisplatina também é utilizada em hepatoblastomas e câncer gástrico avançado. Neurotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos, muitas vezes refratários, são fatores limitantes ao uso de cisplatina por longos períodos em alguns pacientes ^{3, 8-10} (ver monografia, página 478).

Oxaliplatina é considerada como tratamento adjuvante de primeira escolha no câncer de cólon e reto, empregada após ressecção do tumor. O uso se dá em regime combinado com fluoruracila mais folinato de cálcio, no entanto, outros regimes contendo capecitabina, etoposídeo, ou irinotecano também são utilizados ^{3, 8-10, 36, 37} (ver monografia, página 886).

6.1.6 Outros agentes citotóxicos

Asparaginase é frequentemente usada em combinação com vincristina e prednisona para a indução da remissão em pacientes com leucemia linfocítica aguda em crianças. Asparaginase raramente é usada como monoterapia de indução, a menos que a terapia com regime combinado não seja adequada; o fármaco não é recomendado para terapia de manutenção ^{3, 8-10} (ver monografia, página 408).

Hidroxiureia é usada, como monoterapia, para tratar vários tipos de câncer, incluindo melanoma, leucemia mieloide crônica, carcinoma de ovário recorrente, metastático ou não ressecável e carcinoma de células escamosas da cabeça e

pescoço (associada à radioterapia). No melanoma metastático, requer a adição de agentes como cisplatina, dacarbazina, carmustina e tamoxifeno^{3, 8-10} (ver monografia, página 764).

6.2 Terapia hormonal

Talvez o mais bem-sucedido enfoque para orientar os processos de crescimento das células cancerosas seja o uso de terapias hormonais. A manipulação da função de uma glândula endócrina é opção para o manejo do câncer de vários tecidos, cujo crescimento esteja sob controle de hormônios sexuais, especialmente da mama, da próstata e de endométrio. Estes cânceres podem regredir quando o hormônio “alimentador” é eliminado ou antagonizado. Toxicidade para os órgãos do sistema é incomum no tratamento hormonal, tornando-o a menos tóxica das terapias antineoplásicas sistêmicas. Cada vez mais agentes específicos, como os moduladores seletivos de receptor de estrogênio e os inibidores da aromatase, têm aumentado a utilidade das terapias hormonais no tratamento de câncer. Hormônios corticosteroides também são agentes antineoplásicos úteis por causa de seus efeitos linfotóxicos. Sua principal utilização é no manejo das malignidades hematológicas, especialmente linfomas, leucemia linfocítica, e mieloma múltiplo. Além de seus efeitos citotóxicos, os corticosteroides têm muitas outras aplicações no suporte aos cuidados de pacientes com câncer. Os corticosteroides têm efeitos tóxicos quando o uso é prolongado ou em doses elevadas, mas são geralmente bem tolerados em terapias de curto prazo, normalmente utilizadas nos cuidados de pacientes com câncer³⁻¹⁰.

6.2.1 Progestogênio

Megestrol mostra-se tão eficaz quanto tamoxifeno no tratamento paliativo do câncer de mama, com semelhante perfil de toxicidade. No entanto, em longo prazo, dados sugerem que o tamoxifeno está combinada a um intervalo de tempo maior para a progressão da doença, o que apoia a ideia de que o tamoxifeno seja a melhor terapia de primeira linha³⁸. Sugere-se que, por seu mecanismo de ação diferente, megestrol deva ser considerado para mulheres que experimentam recorrência das fases I e II de câncer de mama operável, depois da exposição à terapia antiestrogênica. Megestrol também é eficaz e seguro no tratamento de adenocarcinoma adstrito ao endométrio em mulheres na pós-menopausa não selecionadas para histerectomia^{3, 8-10, 39} (ver monografia, página 362).

6.2.2 Análogo do hormônio liberador de gonadotrofina

Leuprorrelina é eficaz no tratamento paliativo do câncer de próstata metastático e, em combinação com a flutamida, é muitas vezes considerada terapêutica de primeira linha para este tipo de câncer. Em todos os pacientes com câncer de próstata metastático, a orquidectomia é considerada o tratamento de escolha, quando a compressão da medula espinhal ou hidronefrose bilateral requerem tratamento de emergência. No entanto, em pacientes que recusam a orquidectomia, leuprorrelina pode ser considerada opção segura^{40, 41}. Associada a terapia com ferro, leuprorrelina melhora o perfil hematológico pré-operatório de pacientes com anemia relacionada a leiomioma uterino. No tratamento da endometriose, a eficácia é semelhante a outros análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas, e é equivalente ao danazol, tornando-se recurso eficaz para o tratamento dessa condição. Leuprorrelina também é indicada no tratamento de puberdade precoce central, embora avaliação sob comparação com outros análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas seja necessária para melhor definir sua posição nessa terapia^{3, 8-10} (ver monografia, página 357).

6.2.3 Antiestrogênios

Tamoxifeno é usado, tanto na pré quanto na pós-menopausa, para tratar todos os estádios do câncer de mama. É usado como tratamento paliativo na doença avançada, como tratamento adjuvante depois de cirurgia para a doença com gânglios negativos ou positivos. Como tratamento adjuvante pós-cirúrgico do câncer de mama precoce ⁴², tamoxifeno prolonga consistentemente o intervalo livre de doença, com baixa incidência de efeitos adversos. Uma redução de 20% na mortalidade, em 5 anos, pode ser alcançada de forma mais evidente em mulheres acima de 50 anos de idade. Aproximadamente 30% a 40% das mulheres com doença avançada terá resposta satisfatória (remissão parcial ou completa) com o uso de tamoxifeno. O fármaco diminui a incidência de câncer de mama e câncer de mama invasivo em mulheres que são consideradas de alto risco, bem como em mulheres com carcinoma de ducto *in situ*. No entanto, eventos adversos graves e em potência fatais associados com tamoxifeno, como neoplasias uterinas, acidente vascular cerebral e embolia pulmonar, devem ser considerados na avaliação individual do emprego da terapia. Nas mulheres já diagnosticadas com câncer de mama, os benefícios do tamoxifeno superam os riscos do tratamento ^{3, 8-10} (ver monografia, página 490).

6.2.4 Inibidores enzimáticos

Anastrozol tem lugar nas seguintes situações de terapia antineoplásica do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa: neoadjuvante para doença com receptor hormonal positivo, tumor ressecável ou em potência operável e doença localmente avançada; adjuvante no câncer de mama com receptor hormonal positivo; tratamento de primeira linha de doença localmente avançada ou metastática, com receptor hormonal positivo ou desconhecido; tratamento do câncer de mama avançado com progressão da doença após terapia com tamoxifeno ^{3, 8-10, 43} (ver monografia, página 395).

6.3 Adjuvantes da terapêutica antineoplásica

Dexametasona é recomendada para profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, quer seja como monoterapia ou adjuvante aos antagonistas de receptores 5-HT₃ de serotonina. Fosfato dissódico de dexametasona é indicado no tratamento de edema cerebral, como adjunto na radioterapia para metástases cerebrais. Outras indicações de dexametasona em oncologia compreendem micose fungoide, tratamento paliativo de leucemias e linfomas, incluindo leucemia linfoblástica aguda em crianças, leucemia mielo-gênica crônica, doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin ^{3, 8-10} (ver monografias, páginas 619 e 723).

Filgrastim é um fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), que age sobre as células hematopoieticas por meio da ligação aos receptores específicos da superfície celular e regulação da produção, proliferação e diferenciação de neutrófilos. Dessa forma, reduz a incidência da neutropenia febril em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia mielossupressora e reduz a duração da neutropenia em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia com transplante mieloablativo posterior da medula óssea. Também é eficaz na redução das complicações da neutropenia em pacientes com neutropenia crônica grave (incluindo congênita, cíclica e neutropenia idiopática) ⁴⁴. Filgrastim é usado para mobilizar células-tronco do sangue periférico (CTSP) para a coleta por aférese antes de transplante de células-tronco autólogas ^{3, 8-10} (ver monografia, página 703).

Folinato de cálcio, derivado do ácido folínico, é o fármaco de escolha para reduzir a toxicidade do metotrexato, sendo também usado como antídoto em intoxicações por outros antagonistas do ácido fólico. Em combinação com flu-

oruracila, é indicado como tratamento paliativo de câncer colorretal para prolongar a sobrevida dos pacientes. A formulação intravenosa é indicada para o tratamento de anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico^{3, 8-10} (ver monografia, página 718).

Mesna inativa acroleína e impede a toxicidade urotelial, sem afetar a atividade citostática de outros metabólitos. Desta forma, é indicada na profilaxia da cistite hemorrágica induzida por ifosfamida ou ciclofosfamida^{3, 8-10} (ver monografia, página 839).

Ondansetrona é um antagonista do receptor 5-HT₃ da serotonina para uso na prevenção de náusea e vômitos induzidos por quimioterapia que apresente moderada a alta emetogenicidade⁴⁵. Geralmente, é administrada por via intravenosa no início do tratamento quimioterápico e nas consecutivas exposições aos agentes antineoplásicos durante os ciclos de tratamento. Por via oral, a ondansetrona é usada na profilaxia de náuseas e vômitos causados por radioterapia, em adultos. Também é recomendada como profilaxia de náusea e vômito pós-operatórios, por via intravenosa^{3, 8-10} (ver monografia, página 582).

Pamidronato, um bifosfonato de segunda geração, inibe a reabsorção óssea por meio de ações sobre osteoclastos ou seus precursores. É indicado para o tratamento da hipercalcemia relacionada a neoplasias, e da doença de Paget, e no tratamento paliativo de metástases ósseas, osteolíticas, do mieloma múltiplo e câncer de mama, reduzindo a dor e complicações decorrentes⁴⁶. O pamidronato oferece vantagens em potência sobre alguns bifosfonatos, pois que inibe a reabsorção óssea em doses que não prejudicam a mineralização^{3, 8-10} (ver monografia, página 896).

Prednisolona e prednisona são glicocorticoides de aplicação análoga em oncologia. Apesar de uma compreensão incompleta do mecanismo de ação dos glicocorticoides, está claro que eles são de grande valor clínico no tratamento de neoplasias linfoides, sendo também utilizados em esquemas terapêuticos para outros cânceres de resposta endócrina; são eficazes no tratamento de vários efeitos secundários mais frequentes de neoplasias e amplamente utilizados para terapia paliativa geral. Prednisona é parte de vários regimes combinados empregados no tratamento de doença de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin, como tratamento paliativo nas leucemias em adultos e nas leucemias agudas em crianças, micose fungoide, no câncer de próstata hormônio-refratário em associação a docetaxel ou mitoxantrona, no mieloma múltiplo em combinação com melfalana, carmustina e vincristina. Prednisolona, na forma de succinato sódico, é opção à prednisona, para as mesmas indicações apresentadas, quando uma formulação oral líquida é requerida^{3, 8-10} (ver monografias, página 727 e página 915).

Prometazina e ranitidina, respectivamente, bloqueadores de receptores H₁ e H₂ da histamina, são utilizadas com sucesso, em associação com corticosteroides, antieméticos e fármacos vasoativos, na profilaxia e tratamento das reações de hipersensibilidade relacionadas ao uso de agentes antineoplásicos, incluindo os taxanos e derivados de platina. O tratamento consiste no uso conjunto de prometazina e ranitidina na redução da frequência e gravidade dessas reações⁴⁷ (ver monografias, página 590 e página 600).

Referências

1. BALMER, Carol M. et al. Cancer treatment and chemotherapy. In: DIPIRO, Joseph P. et al. (Eds.). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 6. ed. Columbus, OH: McGraw-Hill International, 2006. p. 2279-2328.
2. CHABNER, Bruce A. et. al. Antineoplastic agents. In: BRUNTON, Laurence L. (Ed.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11. ed. [digital edition]. Columbus, OH: McGraw-Hill International. 2006. CD-ROM.

3. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Malignant disease and immunosuppression. In: BRITISH National Formulary. 59. ed. [online]. London: BMJ Publishing Group and RPS Publishing. 2010. [cited 2010 Jun 20]. Acesso em: <<http://www.medicinescomplete.com/mc/>>.
4. BITTENCOURT, Henrique N. S.; BRUNSTEIN, Claudio G. Fármacos antineoplásicos. In: FUCHS, Flavio D. et al. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 502-31.
5. CLINICAL ONCOLOGICAL SOCIETY OF AUSTRALIA. *Guidelines for the safe prescribing, supply and administration of cancer chemotherapy*. Sydney, nov. 2008. [Cited 2010 Jun 20]. Available from: <www.cosa.org.au/File/.../Guidelines%20for%20Chemo%20book.pdf>.
6. BJORKHOLM, M.; ANDERSSON, T.; AHLBOM, A.; OSBY, E. CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *European Journal of Haematology*, Copenhagen, DK, v. 80, n. 6, p. 477-482, 2008.
7. VERMA, S. et al. *Ifosfamide-based Combination Chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: a clinical practice guideline*. Ontario: PEBC: CCO, 2006. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). [Cited 2010 Jun 30]. Disponível em: <<http://www.cancercare.on.ca/>>.
8. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*: Thomson MICROMEDEX. Greenwood Village, Colorado, USA, ©2003. [Cited 2010 Jun 30]. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/>>.
9. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically, ©2004. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>>.
10. KLASCO, R. K. (Ed.). *Drug Consults: Chemotherapy acronyms and dosing*. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA, ©2003. [Cited 2010 Jun 30]. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/>>.
11. YANG, K.; TAN, J.; WU, T. Alkylating agents for Waldenstrom's macroglobulinaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD006719. DOI: 10.1002/14651858.CD006719.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
12. HUNCHAREK, M.; CAUBET, J. F.; MCGARRY, R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Research*, [S.l.], v. 11, n. 1, p.75-81, 2001.
13. WINTER-ROACH, B. A.; KITCHENER, H. C.; DICKINSON, H. O. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
14. KERN, W.; ESTEY, E. H. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: review of three randomized trials. *Cancer*, [S.l.], v. 107, n. 1, p. 116-124, 2006.
15. OBA, K. et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan. *Journal of Chemotherapy*, Firenze, Italia, 2006, v. 18, n. 3, p. 311-318.
16. SU, Y. X. et al. Neoadjuvant chemotherapy of cisplatin and fluorouracil regimen in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Chinese Medical Journal*, Peking, v. 121, n. 19, p. 1939-1944, 2008.
17. MERL, M. Y. Is there a palliative benefit of gemcitabine plus fluoropyrimidines in patients with refractory colorectal cancer? A review of the literature. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, [S.l.], v. 18, n. 9, p. 1257-1264, 2009.
18. YIP, D. et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD002093. DOI: 10.1002/14651858.CD002093.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

19. SULTANA, A. et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, Va., US, v. 25, n. 18, p. 2607-2615, 2007.
20. XIE, D. R. et al. Gemcitabine plus capecitabine as a front-line therapy for advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World Chinese Journal of Digestology*, [S.l.], v. 15, n. 16, p. 1868-1871, 2007.
21. SHELLEY, M. et al. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD005247. DOI: 10.1002/14651858.CD005247.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
22. GHERSI, D.; WILCKEN, N.; SIMES, J.; DONOGHUE, E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD003366. DOI: 10.1002/14651858.CD003366.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
23. LI, Y. L.; XIAO, J. L.; YANG, K. H.; MA, B. Capecitabine plus docetaxel for metastatic breast cancer: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, [S.l.], v. 9, n. 8, p. 893-898, 2009.
24. MAURI, D. et al. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Bethesda, Md., US, v. 100, n. 24, p. 1780-1791, 2008.
25. TIERNEY, J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD001774. DOI: 10.1002/14651858.CD001774.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
26. DEDICOMAT, M.; VAITHILINGUM, M.; NEWTON, R. R. Treatment of Kaposi sarcoma in HIV-1 infected individuals with emphasis on resource poor settings. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD003256. DOI: 10.1002/14651858.CD003256.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
27. FRANKLIN, J.; PAUS, M. D.; PLUETSCHOW, A.; SPECHT, L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD003187. DOI: 10.1002/14651858.CD003187.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
28. DENG, L.; YAN, X.; ZHANG, J.; WU, T. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD005196. DOI: 10.1002/14651858.CD005196.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
29. COCHRANE COLLABORATION. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD005246. DOI: 10.1002/14651858.CD005246.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
30. VALE, C. L. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD006018. DOI: 10.1002/14651858.CD006018.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
31. BRAMWELL, V.; ANDERSON, D.; CHARETTE, M. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD003293. DOI: 10.1002/14651858.CD003293.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
32. GREB, A. et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD004024. DOI: 10.1002/14651858.CD004024.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

33. HESS, L. M. et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, Cambridge, Mass., US, v. 17, n. 3, p. 561-570, 2007.
34. Ardizzone, A. et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, Bethesda, Md., US, v. 99, n. 11, p. 847-857, 2007.
35. CHU, Q. et al. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer*, Amsterdam, v. 50, n. 3, p. 355-374, 2005.
36. HIND, D. et al. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, [S.l.], v. 12, n. 15, p. 1-182, 2008.
37. ARKENAU, H. T. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, Va., US, 2008, v. 26, n. 36, p. 5910-5917.
38. WILCKEN, N.; HORNBUCKLE, J.; GHERSI, D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
39. HUMBER, C. E. et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD003915. DOI: 10.1002/14651858.CD003915.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
40. SCHMITT, B. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD001526. DOI: 10.1002/14651858.CD001526.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
41. KUMAR, S. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD006019. DOI: 10.1002/14651858.CD006019.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
42. CLARKE, M. J. Tamoxifen for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD000486. DOI: 10.1002/14651858.CD000486.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
43. JONAT, W. et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncology*, London, v. 7, n. 12, p. 991-996, 2006.
44. Herbst, C.; Naumann, F.; Kruse, E.; Monsef, I.; Bohlius, J.; Schulz, H.; Engert, A. Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, 2010. Art. No. CD007107. DOI: 10.1002/14651858.CD007107.pub1. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
45. CANCER CARE ONTARIO – CCO. Use of 5-HT3 receptor antagonists in patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Practice Guideline Report 12-3, 2003. [Cited 2010 Jun 30]. Disponível em: <http://www.cancercare.on.ca/>
46. MACHADO, M.; CRUZ, L. S.; TANNUS, G.; FONSECA, M. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Therapeutics*, Princeton, NJ, US, v. 31, n. 5, p. 962-979, 2009.
47. LENZ, Heinz-Josef. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *The Oncologist*, [S.l.], v. 12, p. 601-609, 2007.



IMUNOSSUPRESSORES E IMUNOTERÁPICOS

7 IMUNOSSUPRESSORES E IMUNOTERÁPICOS

José Gilberto Pereira

A influência do sistema imune em doenças humanas é enorme. O desenvolvimento de vacinas contra agentes infectantes emergentes, tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus Ebola, é um dos desafios mais importantes enfrentados pela comunidade científica. Doenças relacionadas ao sistema imune são relevantes problemas de saúde. As doenças imunológicas estão crescendo em proporções epidêmicas, o que exige abordagens agressivas e inovadoras para o desenvolvimento de novos tratamentos. Estas doenças incluem um amplo espectro como a artrite reumatoide, diabetes melito tipo I, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla, tumores sólidos e doenças hematológicas malignas, doenças infectantes, asma e várias condições alérgicas. Além disso, uma das grandes oportunidades terapêuticas para o tratamento de muitas doenças é o transplante de órgãos. No entanto, a rejeição de órgãos pelo sistema imune continua a ser o único grande obstáculo ao uso difundido dessa tecnologia. Uma melhor compreensão do sistema imunológico levou ao desenvolvimento de novos tratamentos para imunopatias^{1,2}. Os imunoterápicos ou imunobiológicos da Renase incluem vacinas, toxoides, soros e imunoglobulinas.

7.1 Imunossupressores

José Gilberto Pereira

Os imunossupressores são usados para suprimir rejeição em receptores de transplante de órgãos e para tratar uma variedade de doenças inflamatórias e imunopatias. Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos são geralmente mantidos em tratamento com corticosteroide combinado com um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), ou com fármacos antiproliferativos (azatioprina ou micofenolato de mofetila), ou com ambos¹. Imunossupressores são usados para modular a resposta imune de três maneiras: imunossupressão, tolerância e imunoestimulação. Quatro classes principais desses fármacos imunossupressores compreendem: glicocorticoides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e antimetabólitos, e os anticorpos. O eixo central da imunomodulação é a indução e manutenção da tolerância imunológica, o estado ativo de não resposta a antígeno específico. Abordagens em que se emprega imunossupressão para superar os riscos de infecções e tumores incluem o bloqueio coestimulatório, quimerismo de célula doadora, antígenos leucocitários humanos (HLA) solúveis, e as terapias com base em antígenos².

Azatioprina é útil como complemento na prevenção da rejeição de transplante renal. O fármaco geralmente é usado com outros agentes imunossupressores (corticosteroides, ciclosporina, e citotóxicos). Embora a azatioprina tenha atividade na artrite reumatoide, em razão de sua elevada toxicidade deve ser reservada para uso em pacientes com doença grave, ativa, erosiva e não respondente ao ácido acetilsalicílico, aos anti-inflamatórios não-esteroides e às terapias modificadoras da doença.^{2,3-5} (ver monografia, página 413).

Ciclofosfamida pode ser utilizada, de modo opcional, na artrite reumatoide grave com manifestações sistêmicas, geralmente em pacientes com doença grave que não responde a outros fármacos. Sua toxicidade limita a utilidade⁶. É de maior valor no controle de complicações sistêmicas, mediadas por anticorpos, de doenças tais como vasculites, por meio da inibição da função das células B²⁻⁴ (ver monografia, página 467).

Ciclosporina é usada com sucesso para prevenir a rejeição de transplantes de coração, fígado e rim e mostra-se superior ao metotrexato na sua capacidade de reduzir a gravidade da doença do enxerto-*versus*-hospedeiro no transplante de medula óssea. Por não ter efeitos mielotóxicos é adequada para uso em pacientes de elevado risco. Há provas de que a ciclosporina pode ser útil no tratamento de rejeições de transplante renal resistentes a corticosteroides. Nas doenças autoimunes, como doença de Crohn e colite ulcerativa, a ciclosporina induz várias respostas, devendo ter seu uso restrito aos casos mais graves, que são resistentes aos corticosteroides e outras terapias. Na artrite reumatoide, há algumas provas de que a ciclosporina pode retardar a progressão erosiva e melhorar o controle dos sintomas em pacientes que respondem apenas parcialmente ao metotrexato²⁻⁴ (ver monografia, página 472).

Metotrexato tem valor no tratamento da psoríase, mas por causa dos riscos associados a essa utilização, deve ser empregado somente quando a doença é grave e não responde a outras formas de tratamento. É amplamente utilizado como fármaco modificador da doença na artrite reumatoide. Metotrexato pode ser usado para prevenir a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro após transplante de medula óssea e também como agente citotóxico imunossupressor, poupando o uso de corticosteroides nas doenças não malignas^{2-4,7} (ver monografia, página 844).

Prednisona e prednisolona são a base da profilaxia pós-operatória e tratamento de rejeição de transplantes de córnea, e no tratamento de outras condições como vasculites associadas a estímulos antigênicos, púrpura trombocitopênica idiopática, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa), artrite juvenil idiopática, lúpus eritematoso sistêmico, e associados a outros imunossuppressores no transplante de órgãos e tecidos²⁻⁴ (ver monografias, página 727 e página 915).

Referências

1. KRENSKY, A. M.; VINCENTI, F.; BENNETT, W. M. Immunosuppressants, tolerogens, and immunostimulants. In: BRUNTON, L. L. (Ed.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11. ed. [digital edition]. McGraw-Hill International. 2006. CD-ROM.
2. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. Malignant disease and immunosuppression. 59th. ed. London: BMJ Publishing Group and RPS Publishing. 2010. Available from: <<http://www.medicinescomplete.com/>>.
3. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA [cited 2010 Jun 30]. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/>>.
4. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>>.
5. SUAREZ-ALMAZOR, M. E.; SPOONER, C.; BELSECK, E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010, Art. No. CD001461. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
6. SUAREZ-ALMAZOR, M. E.; BELSECK, E.; SHEA, B.; TUGWELL, P.; WELLS, G. A. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001157. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
7. CHOY, E. H.; SMITH, C.; DORE, C. J.; SCOTT, D. L. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology, Basel, Suica*, v. 44, n. 11, p.1414-1421, 2005.

7.2 Vacinas e toxoides

Rogério Hoefler

A imunidade ativa pode ser adquirida naturalmente, como resposta imunológica do organismo a uma infecção, ou pode ser induzida por meio de vacina¹. As vacinas estimulam a produção de anticorpos e outros componentes do mecanismo imunológico e podem ser compostas de: 1) forma viva atenuada de vírus (ex.: vacina de sarampo, caxumba e rubéola) ou de bactéria (ex.: vacina BCG); 2) vírus inativado (ex.: vacina influenza) ou bactéria inativada; 3) exotoxinas detoxificadas produzidas por um microrganismo (ex.: vacina tétano); ou 4) extratos de um microrganismo, que podem ser derivados do próprio organismo (ex.: vacina pneumocócica) ou produzidos por tecnologia de DNA recombinante (ex.: vacina hepatite B)¹.

Normalmente, as vacinas vivas atenuadas produzem imunidade duradoura, mas nem sempre com duração tão longa quanto a resultante de infecção natural¹. As vacinas inativadas podem requerer uma série primária de aplicações para produzir resposta adequada de anticorpos e, na maioria dos casos, requerem aplicações de reforço; a duração da imunidade varia de meses a muitos anos. Algumas vacinas inativadas apresentam-se adsorvidas em um adjuvante, como o hidróxido de alumínio, para aumentar a resposta imunológica¹.

A maioria dos indivíduos pode receber a maioria das vacinas com segurança. A aplicação de uma vacina pode ser adiada se o indivíduo estiver padecendo de uma doença aguda; contudo, não é necessário adiá-la em pacientes com doenças sem febre ou distúrbios sistêmicos. Se for usado álcool ou outro desinfetante para preparar o lugar da aplicação de vacinas vivas, deve-se aguardar a evaporação antes do procedimento para prevenir possível inativação¹. Quando for requerida a aplicação de duas vacinas de vírus vivos, e não estiverem disponíveis como formulação combinada, elas devem ser administradas simultaneamente, em sítios anatômicos diferentes, ou separadas por um intervalo de pelo menos quatro semanas¹.

As vacinas são contraindicadas em indivíduos que tenham história prévia de reação anafilática confirmada para uma dose anterior de uma vacina com os mesmos antígenos ou componentes, como antibacterianos presentes em vacinas virais. A presença dos seguintes excipientes em vacinas e produtos imunológicos deve ser observada: gelatina, gentamicina, canamicina, neomicina, penicilinas, polimixina B, estreptomicina e tiomersal¹. Hipersensibilidade a ovo, com manifestação prévia de reação anafilática, contraindica a vacina influenza (preparada em ovos de galinhas) e a vacina da febre amarela¹. Vacinas vivas podem ser temporariamente contraindicadas em indivíduos que estiverem imunossuprimidos ou em grávidas¹.

A resposta imunológica às vacinas pode ser reduzida em pacientes imunossuprimidos; além disso, tais indivíduos apresentam risco de infecção generalizada com o uso de vacinas vivas. Dessa forma, recomenda-se orientação de um especialista para pacientes tratados com doses elevadas de corticosteroides (doses equivalentes de prednisolona: adultos, ao menos 40 mg/dia, por mais de uma semana; crianças, 2 mg/kg/dia, por pelo menos uma semana, ou 1 mg/kg/dia por um mês), ou outros fármacos imunossupressores, e aqueles sob tratamento de câncer com quimioterapia ou radioterapia¹.

Vacinas vivas não devem ser administradas rotineiramente a grávidas pelo risco teórico de infecção fetal, contudo, se houver risco significativo de exposição à doença (ex.: febre amarela), a necessidade de vacina normalmente se sobrepõe a qualquer possível risco ao feto, e não é recomendada a interrupção da gravidez nos casos de imunização inadvertida¹. Embora haja risco teórico de a vacina viva alcançar o leite materno, não é contraindicada para mulheres que

estejam amamentando quando houver um risco significativo de exposição à doença¹. Não há prova de risco do procedimento, com vacinas inativadas de vírus ou bactérias, ou toxoides, em grávidas ou em nutrízes. Para o uso de vacinas específicas durante a gravidez ou amamentação, veja monografias¹.

Algumas vacinas (ex.: poliomielite) produzem muito poucas reações, enquanto outras (ex.: sarampo, varíola e rubéola) podem causar forma branda da doença. Ocasionalmente, podem ocorrer reações adversas mais graves¹.

Os pais devem ser orientados para administrarem uma dose de paracetamol e, se necessário, uma segunda dose seis horas após a primeira, caso ocorra febre após imunização da criança; o ibuprofeno pode ser usado como opção ao paracetamol. Se persistir a febre, deve-se procurar orientação médica¹. Quando houver história pessoal ou familiar de convulsões febris, há um risco aumentado de que ocorram durante febre de qualquer natureza, inclusive após imunização, mas isto não contraindica a aplicação de vacina. A imunização é recomendada em crianças que apresentam convulsão associada ou não à febre, sem deterioração neurológica; nesses casos, deve-se administrar antipirético, profilaticamente, antes do procedimento. Crianças com distúrbios neurológicos permanentes (ex.: espinha bífida, anormalidade cerebral congênita e encefalopatia hipóxia-isquêmica perinatal) devem ser imunizadas conforme esquemas recomendados¹. Nos casos de problema neurológico atual, incluindo epilepsia descontrolada, a aplicação de vacinas deve ser protelada e a criança deve ser encaminhada a um especialista. A imunização é recomendada se for identificada uma causa para o distúrbio neurológico. Se uma causa não for identificada, a imunização deve ser protelada até que a condição seja controlada¹.

Os indivíduos HIV-positivos, com ou sem sintomas, podem receber a vacina viva de sarampo, rubéola e caxumba (evitar se a imunidade estiver significativamente comprometida), e as seguintes vacinas inativadas: difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatite A, hepatite B, papilomavírus humano, influenza, meningocócica, pertússica, pneumocócica, poliomielite, raiva, tétano e febre tifoide (injetável)¹. Os indivíduos HIV-positivos não devem receber as vacinas BCG, febre tifoide (oral) e febre amarela¹. Essas orientações diferem daquelas para outros pacientes imunocomprometidos¹.

As seguintes vacinas são recomendadas para pacientes asplênicos ou para aqueles com disfunção esplênica: *Haemophilus influenzae* tipo b, influenza, meningocócica grupo C e pneumocócica¹.

As vacinas não devem ser administradas por via intravenosa. A maioria das vacinas é administrada por via intramuscular; algumas são administradas por outras vias – intradérmica (ex.: vacina BCG), subcutânea profunda (ex.: vacina varicela), oral (ex.: poliomielite viva e rotavírus). A via intramuscular não deve ser usada em pacientes com distúrbios hemorrágicos, como hemofilia ou trombocitopenia; nesses casos, normalmente se recomenda a aplicação por via subcutânea profunda¹.

Não há prova de que bebês prematuros estejam sob risco aumentado de reações adversas a vacinas¹. Prematuros devem receber todas as vacinas de rotina com base na data real de nascimento. Também não há prova de que apresentem maior risco de efeitos adversos diretamente relacionados a vacinas. Contudo, para aqueles que estejam em unidades neonatais com problemas cardiorrespiratórios, ou que tenham tido um ou mais ataques apneicos nas 24 horas que antecederam a imunização, pode ser apropriado monitorar a ocorrência de apnéia por 48 horas após a imunização. A soroconversão pode ser inadequada em bebês nascidos antes da 28ª semana da gravidez ou em crianças tratadas com corticosteroides para doença pulmonar crônica; considerar a realização de teste de anticorpos contra *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo C e hepatite B após imunização primária¹.

As vacinas aplicadas na infância têm normas definidas nacionalmente, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), que permanece como incontestável estratégia para controle primário de doenças evitáveis. Indivíduos adultos sob elevado risco de determinadas doenças também devem receber vacinas, tais como as seguintes: BCG, hepatite A, hepatite B, influenza, pneumococo e tétano. Os graus de imunidade em adultos são ainda inadequados².

Para algumas dessas vacinas se encontram evidências. A presente edição do Formulário inclui monografias de vacinas que atualmente fazem parte do PNI, mas abaixo são destacadas apenas algumas destas vacinas.

Rotavírus é responsável por grande parte dos casos e óbitos por doenças diarreicas agudas em crianças em todo o mundo³⁻⁵. A relação custo-efetividade da vacina contra rotavírus foi estabelecida em 1998⁶. A eficácia da vacina oral contra rotavírus monovalente G1P[8] cepa RIX4414 atenuado foi determinada em ensaio clínico, multicêntrico, controlado aleatório, duplo-cego, controlado por placebo^{5,7}. Este estudo com 63.225 crianças demonstrou que a vacina apresenta elevado efeito protetor contra gastroenterite grave por rotavírus e internação por doenças diarreicas. A vacina também demonstrou ser segura em relação ao risco de invaginação intestinal. O Brasil incluiu a vacina oral atenuada contra rotavírus em março de 2006 no calendário de vacinas, e o Ministério da Saúde espera evitar cerca de 850 mortes de crianças, a cada ano, com esta incorporação. Outra repercussão esperada é redução de até 42% das internações por gastroenterite infectante, em menores de cinco anos⁸ (ver monografia, página 1040).

Sarampo, rubéola e caxumba são infecções virais que podem se associar com doenças graves em pessoas não protegidas. O vírus do sarampo causa cerca de 21 milhões de infecções e 345 mil mortes ao ano no mundo, com risco aumentado de complicações neurológicas, respiratórias e hemorrágicas entre os sobreviventes. A caxumba pode causar problemas neurológicos e perda da audição, orquite com infertilidade, e pancreatite. A infecção por rubéola é normalmente branda, mas pode levar a morte fetal ou anormalidades congênitas graves se contraída no início da gravidez. A incidência das três infecções tem diminuído significativamente em países com programas de vacinas de rotina para estas doenças. A imunização combinada é considerada efetiva para prevenir as infecções por estes vírus, ainda que não se disponha de ensaios clínicos controlados com placebo⁹; atualmente, tais estudos seriam considerados antiéticos. A administração da vacina pode causar febre, convulsões febris e anafilaxia; meningite asséptica é mais relacionada a algumas das cepas. Não há prova de associação entre esta vacina e riscos de asma, síndrome de Guillain-Barré, autismo, diabetes, distúrbios desmielinizantes ou doença inflamatória intestinal¹⁰.

Tanto a imunidade com a vacina como as infecções naturais pelo vírus do sarampo podem aumentar o risco de púrpura trombocitopênica idiopática. O uso da vacina combinada apresenta proteção mais rápida contra as três doenças, requer menos injeções em um curto período de tempo, e diminui a quantidade de indivíduos Suscetíveis a estas infecções na comunidade, do que as vacinas isoladas¹⁰ (ver monografia, página 1044).

Hepatite B – o risco de desenvolver hepatite B depende muito da política de vacinas do país, sendo recomendada pela OMS esta vacina para todas as crianças. A vacinação seletiva de crianças em países com grande endemicidade de hepatite B reduz a ocorrência do estado de portador crônico. A vacinação universal de crianças reduz o risco de hepatite aguda, estado de portador crônico, e complicações da infecção crônica, e pode ser mais efetiva do que a vacinação seletiva de indivíduos de elevado risco¹¹. Em adultos, a administração intramuscular no deltoide é mais eficaz do que a feita no glúteo ou a intradérmica. Vacinação de reforço propicia maiores níveis de soroconversão anti-HBs e previne a infecção por mutantes em trabalhadores da saúde¹². A vacinação geralmente

está associada a efeitos adversos suportáveis, embora reações graves de hipersensibilidade possam ocorrer raramente¹¹. Segundo revisão sistemática Cochrane, as vacinas contra hepatite B, de plasma ou de DNA recombinante, são eficazes em produzir soroconversão e não foi encontrada diferença significativa entre elas. Contudo, dada a possibilidade teórica de transmissão de patógenos a partir de vacinas derivadas do plasma, as vacinas recombinantes permanecem como primeira escolha¹³ (ver monografia, página 1028).

Influenza – estes vírus alteram constantemente sua estrutura antigênica, e a cada ano a OMS recomenda que novas cepas sejam incluídas nas vacinas. Durante os meses de outono e inverno, o vírus circula com maior frequência, causando maior proporção de doenças relacionadas, e algumas vezes graves epidemias sazonais. A incidência da infecção depende da imunidade basal da população. Quando uma mutação produz uma forma significativamente diferente do vírus influenza, pode aumentar muito os índices de infecção, de morbidade e de mortalidade¹⁴. As vacinas contra influenza são efetivas em reduzir infecção e absenteísmo escolar em crianças com mais de 2 anos de idade e também reduzem infecção e apresentam discreta redução sobre o absenteísmo de adultos ao trabalho, contudo, não há prova de que reduzam transmissão, internação, pneumonia ou morte¹⁴⁻¹⁶. Não está justificada a vacina contra influenza em adultos saudáveis como rotina de saúde pública. Como adultos sadios apresentam baixo risco de complicações respiratórias, o uso da vacina pode ser aconselhada somente como medida de proteção individual em casos específicos¹⁵. Há prova de baixa qualidade, de estudos de coorte, de que vacinas contra influenza sejam efetivas em idosos que vivem em asilos, mas há pouca prova de boa qualidade para a população idosa em geral^{14, 17}. 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 viral¹⁸. Ensaios clínicos randomizados mostram que a vacina inativada contra influenza tem efeito clinicamente importante e significativo sobre as exacerbações relacionadas a influenza, e provavelmente um efeito sobre o total de exacerbações em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Este efeito parece ser maior em anos epidêmicos, quando a proporção de exacerbações pela influenza é maior. A magnitude do efeito é semelhante para aqueles observados em estudos de coorte e não há prova de que a vacinação com vírus inativado cause exacerbações agudas respiratórias¹⁹. Da mesma forma que para os pacientes com DPOC, justifica-se a aplicação de vacina anual contra influenza em pacientes com bronquiectasia²⁰. Segundo revisão sistemática Cochrane, não há prova suficiente para afirmar que a vacinação de profissionais da saúde contra influenza proteja as pessoas idosas sob seus cuidados²¹. Considera-se prudente vacinar contra influenza, anualmente, pessoas com fibrose cística, ainda que os estudos controlados aleatório que sustentam esta recomendação sejam imprecisos. Os clínicos devem julgar os benefícios e riscos da vacinação em pessoas com fibrose cística²². Pode-se recomendar a vacina contra influenza em crianças com câncer submetidas à terapia específica. Embora ensaios clínicos não sustentem esta recomendação, demonstrou-se que estes pacientes são capazes de gerar resposta imunológica à vacina influenza; mas permanece incerto se esta resposta os protege de infecção por influenza ou suas complicações. A vacinação contra influenza parece ser segura nestas crianças, mas os clínicos devem considerar os benefícios e os riscos da conduta, em crianças com câncer, enquanto não houver demonstração mais robusta sobre seus benefícios clínicos²³ (ver monografia, página 1029).

Vacina antimeningococo A apresenta forte proteção contra a meningite meningocócica em crianças com mais de 5 anos de idade e adultos, para o primeiro ano após a vacinação. A vacina também protege no segundo e terceiro anos subsequentes, mas o grau de proteção não foi determinado nesses períodos²⁴. As crianças entre um e cinco anos em países em desenvolvimento mostram pro-

teção, mas a eficácia nesta faixa etária não foi determinada, o mesmo ocorrendo entre três meses a cinco anos em países desenvolvidos²⁴. Apresenta-se associada à antimeniogococo C (ver monografia, página 1032).

Vacina antimeniogococo C é mais imunogênica quando administrada no fim do primeiro ano de vida. Em crianças com idade entre 12 e 18 meses, duas doses da vacina geram elevadas concentrações de anticorpos. Uma dose parece suficiente após 2 anos de idade. Embora haja escassez de dados de eficácia provenientes de ensaios clínicos controlados aleatórios, a força dos dados imunológicos e dos dados de efetividade provenientes de estudos observacionais sustentam a inclusão desta vacina em programas nacionais de imunização em regiões onde a meningite por meningococo C é relevante problema de saúde pública²⁵. Apresenta-se associada à antimeniogococo A e B. (ver monografia, página 1035).

Tétano – em recém-nascidos de mães que não têm anticorpos circulantes contra *Clostridium tetani*, que lhes conferiria proteção passiva por transferência placentária, pode ocorrer tétano agudo e em potência fatal. A aplicação do toxoide na mãe estimula a produção de antitoxina. Em revisão Cochrane de dois estudos²⁶, administração do toxoide diminuiu a incidência de casos de infecção e mortalidade a ela relacionada. Apresenta-se em formar conjugadas (ver monografias, página 1019, página 1020 e página 1022).

Febre tifoide – as provas clínicas atuais determinam que a vacina é eficaz como medida de saúde pública para prevenir a doença²⁷ (ver monografia, página 1027).

***Haemophilus influenza* tipo b** – a vacina apresenta-se na forma conjugada e é segura e efetiva em prevenir doença invasiva por este agente. Dados de ensaios clínicos controlados aleatórios indicam redução de 80% (46% e 93%) em doença invasiva por *H. influenza* tipo b²⁸ (ver monografia, página 1022).

Referências

1. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 59. ed. London: British Medical Association/The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010.
2. EDELSON, P. J. Immunizations. In: BETTS, R. F.; CHAPMAN, S. W.; PENN, R.L. (Ed.). *Reese and Betts's a practical approach to infectious diseases*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 875-907.
3. GLASS, R. I.; PARASHAR, U. D. The promise of new rotavirus vaccines. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 354, n. 1, p. 75-77, 2006.
4. PARASHAR, U. D.; GLASS, R. I. Public health. Progress toward rotavirus vaccines. *Science*, [S.l.], v. 312, n. 5775, p. 851-852, 2006.
5. DALBY-PAYNE, J.; ELLIOTT, E. Gastroenteritis in children. *Clinical Evidence*, [S.l.], n. 9, p. 314, 2009. Search date August 2007. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.
6. TUCKER, A. W. et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA*, Chicago, Ill, v. 279, n. 17, p. 1371-1376, 1998.
7. RUIZ-PALACIOS, G. M et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 354, n.1, p. 11-22, 2006.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. *Rotavírus: vacina evita 850 óbitos de bebês por ano*. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 3 mar. 2006.
9. DEMICHELI, V. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
10. ELLIMAN, D. et al. Measles, mumps, and rubella: prevention. *Clinical Evidence*, [S.l.], n.12, p. 316, 2009. Search date July 2007. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.

11. NORRIS, S.; MOHSEN, A. H. Hepatitis B (prevention). *Clinical Evidence*, [S.l.], n. 9, p. 916, 2009. Search date June 2008. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.
12. CHEN, W.; GLUUD C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000100. DOI: 10.1002/14651858.CD000100.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
13. SCHROTH, R. J. et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003775. DOI: 10.1002/14651858.CD003775.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
14. JEFFERSON, T. Influenza. *Clinical Evidence*, n. 03, p. 911, 2009. Search date June 2008. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>.
15. DEMICHELI, V. et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
16. JEFFERSON, T. et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
17. JEFFERSON, T. et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
18. CATES, C. J. et al. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000364. DOI: 10.1002/14651858.CD000364.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
19. POOLE, P. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
20. CHANG, C. C. et al. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD006218. DOI: 10.1002/14651858.CD006218.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
21. THOMAS, R. E. et al. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD005187. DOI: 10.1002/14651858.CD005187.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
22. DHARMARAJ, P.; SMYTH, R. L. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
23. GOOSSEN, G. M. et al. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD006484. DOI: 10.1002/14651858.CD006484.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
24. PATEL, M.; LEE, C-K. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup: A meningococcal meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001093. DOI: 10.1002/14651858.CD001093.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
25. CONTERNO, L. O. et al. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001834. DOI: 10.1002/14651858.CD001834.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

26. DEMICHELI, V. et al. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002959. DOI: 10.1002/14651858.CD002959.pub. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
27. FRASER, A. et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001261. DOI: 10.1002/14651858.CD001261.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
28. SWINGLER, G. H. et al. Conjugate vaccines for preventing *Haemophilus influenzae* type B infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001729. DOI: 10.1002/14651858.CD001729.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

7.3 Soros e imunoglobulinas

Rogério Hoefler

Uma imunização rápida contra certos organismos infectantes ou toxinas pode ser obtida pela injeção de anticorpos produzidos a partir do plasma de indivíduos imunes e com teores adequados de anticorpos. A duração da imunidade passiva é de apenas poucas semanas, e tem variedade de acordo com a dose e o tipo de imunoglobulina. Quando necessário, a imunização passiva pode ser repetida¹.

Os anticorpos de origem humana (imunoglobulinas homólogas) são normalmente denominados imunoglobulinas. Os anticorpos de origem animal (imunoglobulinas heterólogas) são usualmente chamados de soros^{1,2}. Geralmente provêm de soro de cavalo e são empregados na neutralização das toxinas do botulismo, raiva, difteria e de venenos de cobras, escorpiões e aranhas. Os soros são mais frequentemente associados a reações de hipersensibilidade (ex.: doença do soro), embora sejam raras as reações graves^{1,2}. A frequência de reações à soroterapia parece ser menor quando o antiveneno é administrado diluído. A diluição pode ser feita, a critério médico, na razão de 1:2 a 1:5, em soro fisiológico ou glicosado 5%, infundindo-se na velocidade de 8 mL a 12 mL/min, observando, entretanto, a possível sobrecarga de volume em crianças e em pacientes com insuficiência cardíaca³. Quando possível, os soros devem ser substituídos por imunoglobulinas^{1,2}.

Há dois tipos de imunoglobulinas humanas: a normal e as de doenças específicas¹.

A imunoglobulina normal é preparação estéril concentrada de anticorpos extraídos de plasma ou de soro humano, testada para não-reatividade ao antígeno de superfície do vírus da hepatite B, para anticorpos contra hepatite C e para o vírus da imunodeficiência adquirida (tipos 1 e 2)¹.

Depois de exposição de indivíduo não imunizado a animal com possibilidade de transmitir raiva, por meio de mordedura ou lambedura de ferimento, o lugar afetado deve ser lavado com água e sabão e, em seguida, deve-se administrar a **imunoglobulina antirrábica**¹ (ver monografia, página 777).

A **imunoglobulina antitetânica** deve ser usada no tratamento de ferimentos com risco de produzir tétano, adicionalmente à limpeza do ferimento e, quando apropriado, profilaxia antibacteriana e aplicação de vacina antitetânica. Para o tratamento de pacientes com tétano estabelecido, a imunoglobulina antitetânica deve ser administrada, junto de metronidazol e limpeza do ferimento¹ (ver monografia, página 778).

Os acidentes ofídicos têm importância médica em virtude de sua grande frequência e gravidade. O padrão atualizado de condutas de diagnóstico e tratamento dos acidentados é imprescindível, pois as equipes de saúde, com frequen-

cia considerável, não recebem informações desta natureza durante os cursos de graduação ou no decorrer da atividade profissional³.

Identificar o animal causador do acidente é procedimento importante na medida em que³:

- permite liberação rápida da maioria dos pacientes picados por serpentes não peçonhentas.
- torna possível o reconhecimento das espécies de importância médica em âmbito regional.
- é recurso auxiliar na indicação mais precisa do antiveneno a ser administrado.

Apesar da importância do diagnóstico clínico, que orienta a conduta na maioria dos acidentes, o animal causador deve, sempre que possível, ser encaminhado para identificação por técnico treinado³.

No Brasil, a fauna ofídica de interesse médico está representada, principalmente, pelos gêneros *Bothrops* (incluindo *Bothriopsis* e *Porthidium*), *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*³.

Os acidentes escorpiônicos são importantes pela grande frequência com que ocorrem e sua gravidade em potência, especialmente em crianças picadas pelo *Tityus serrulatus*. Os principais agentes de importância médica são: *T. serrulatus*, responsável por acidentes de maior gravidade, *T. bahiensis* e *T. stigmurus*. As picadas de escorpiões atingem predominantemente os membros superiores, 65% das quais acometendo mão e antebraço. A maioria dos casos tem curso benigno, situando-se a letalidade em 0,58%. Os óbitos se relacionam, com maior frequência, a acidentes causados por *T. serrulatus*, ocorrendo mais comumente em menores de 14 anos³.

As picadas de aranha podem causar síndromes necróticas ou neurotóxicas, dependendo da espécie envolvida. Tratamentos de apoio e sintomático são requeridos. No caso de síndrome necrótica, pode ser necessário reparo cirúrgico. Soro antiaracnídico específico pode prevenir sintomas se administrado tão logo quanto possível após o envenenamento². No Brasil, existem três gêneros de aranhas de importância médica: *Phoneutria*, *Loxosceles* e *Latrodectus*³.

Outro acidente extremamente comum em todo o Brasil, resulta do contato da pele com lagartas urticantes sendo, em geral, de curso agudo e evolução benigna. Fazem exceção os acidentes com *Lonomia* sp³.

As indicações para tratamento antiveneno incluem envenenamento sistêmico, especialmente hipotensão, alterações eletrocardiográficas, vômito, anormalidades hemostáticas, e envenenamento local marcante, tal como por picada na mão ou pé, quando o edema se estende além do punho ou do tornozelo até 4 horas da picada ou mordedura¹.

A soroterapia antiveneno, quando indicada, é um passo indispensável no cuidado dos pacientes picados pela maioria dos animais peçonhentos. A dose utilizada deve ser a mesma para adultos e crianças, visto que a meta do tratamento é neutralizar a maior quantidade possível de veneno circulante, independentemente do peso do paciente. A sua aplicação deve ser preferentemente realizada em postos de atendimento médico³.

Orientações gerais em soroterapia antiveneno

Precauções²⁻⁵

- Usar com cuidado nos casos de:
 - antecedentes alérgicos ou hipersensibilidade a soros de origem equina (a infusão intravenosa do soro deverá ser realizada sob estrito acompanhamento médico, para identificação e pronto atendimento de eventual reação anafilática).

- uso anterior de soro heterólogo (antitetânico, antirrábico, antiofídico) e presença de problemas alérgicos de naturezas diversas (considerar reações adversas em potência; administrar anti-histamínico e corticosteroide, 15 minutos antes da aplicação do soro).
 - ocorrência de reações alérgicas (interromper a soroterapia temporariamente e iniciar tratamento conforme intensidade das reações).
 - refeição prévia e/ou ingestão de bebidas alcoólicas (não contraindicam o uso de soros, mas impõem cuidado mais rigoroso pelo risco de complicações relacionadas a vômitos – aspiração).
 - ocorrência de edema intenso e necrólise no local da picada por animal peçonhento (realizar tratamento cirúrgico).
 - idosos.
- Uma vez indicado, o soro deve ser administrado o mais rapidamente possível. Quanto mais precoce for a administração da primeira dose do soro, maior a potência terapêutica.
 - Pelo risco de infecção secundária no lugar da picada, pode-se indicar uso de antimicrobianos e profilaxia contra tétano.
 - O soro deve ser aplicado sob supervisão profissional pelo risco de desencadear reações alérgicas, algumas delas em potência graves.

Esquemas de administração ²⁻⁵

- Não há diferença de dose para adultos e crianças; o que define a dose não é a idade, mas a gravidade do quadro clínico.
- 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 sem coagulação sanguínea 24 horas depois da soroterapia, recomenda-se dose adicional.

O Quadro 1, a seguir, apresenta a soroterapia recomendada, conforme classificação quanto à gravidade do envenenamento por animal peçonhento.

Quadro 1. Indicação do número de ampolas de soros antiveneno para tratamento de acidentes por ofídios, aracnídeos e *Lonomia* (Fonte: Brasil, 2001)

ACIDENTE CAUSADO POR	CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE E NÚMERO 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.

*** não requer soroterapia; indica-se tratamento sintomático e observação em hospital.

SAC – soro anticrotálico; SABC – soro antibotrópico-crotálico; SABL – soro antibotrópico-

laquéutico; SAL – soro antilaquéutico; SAB – soro antibotrópico; SAE – soro antielapídico;

SAEes – soro antiescorpiônico; SAAr – soro antiaracnídico; SALox – soro antiloxoscélico;

SALatr – soro antilatrodético; SALon- soro antilonômico.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes²⁻⁵

- Início de ação: rápido (via intravenosa).

Efeitos adversos²⁻⁵

- Reações alérgicas de graus variáveis: prurido/rubor cutâneo, urticária, tosse seca, rouquidão, náusea, vômito, crise asmática (frequentes).
- Febre, calafrios, rubor facial e cefaleia.
- Reações graves são pouco frequentes; choque anafilático (0,002%, com uso de soro equino).
- Reações precoces (primeiras 24 horas após administração do soro) têm caráter anafilático ou anafilatoide, 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 corticosteroides, analgésicos e anti-histamínicos.

Interações de medicamentos²⁻⁵

- Na literatura consultada não há registro de interação relevante com medicamentos, alimentos ou álcool.

Orientação aos pacientes²⁻⁵

- Informar o paciente sobre o risco de ocorrência da “doença do soro”, que pode ter início tardio (até cerca de 24 dias após a administração do soro). Se ocorrer, deverá retornar ao médico.

Aspectos farmacêuticos²⁻⁵

- Armazenar os soros sob refrigeração, entre 2 e 8 °C. Evitar congelamento.
- O conteúdo da ampola deve estar límpido e transparente. Não deve ser usado se houver turvação ou presença de precipitado.

Referências

1. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 59. ed. London: British Medical Association/The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010. Available from: <<http://www.medicinescomplete.com/>>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. 2. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.
4. BELO HORIZONTE (Minas Gerais). Secretaria de Estado da Saúde de Belo Horizonte. Fundação Ezequiel Dias. Belo Horizonte: FUNED. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br/>>. Acesso em: 28 set. 2009.
5. 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.



MEDICAMENTOS E ANTÍDOTOS USADOS EM INTOXICAÇÕES EXÓGENAS

8 MEDICAMENTOS E ANTÍDOTOS USADOS EM INTOXICAÇÕES EXÓGENAS

Taís Galvão

Intoxicações são situações geradoras de doença originadas de exposição a substâncias químicas, denominadas agentes tóxicos¹. No mundo todo são registradas mais de 60 milhões de substâncias químicas, sendo 40 milhões disponíveis comercialmente². Apesar da rápida proliferação das substâncias, as provas de elevada qualidade disponíveis sobre os efeitos e tratamento de intoxicações são escassas^{3, 4}, especialmente por limitações de se realizar estudos de experimento controlados aleatórios na ocorrência de intoxicação em razão de questões éticas, legais e políticas⁵.

Para auxiliar no tratamento de intoxicações, em diversos países foram estabelecidos Centros de Informações Toxicológicas – serviço próprio em organizar e dispor informações sobre prevenção e tratamento das intoxicações⁶. No Brasil atualmente existem 36 Centros desse tipo⁷. Além de dispor da melhor prova existente, tais serviços colaboram na atualização e expansão do conhecimento na área, pelo seguimento detalhado dos pacientes e coleção de informações sobre doses tóxicas mínimas e máximas, resposta a tratamento e efeitos observados^{5, 7}.

No tratamento das intoxicações, alguns procedimentos básicos devem ser instituídos, incluindo: (1) segurança do paciente; (2) diagnóstico da intoxicação; (3) descontaminação; (4) aumento da eliminação e (5) administração de medicamentos e antídotos⁸. A antidototerapia não está disponível para todos os tipos de intoxicação, e sua aplicação, assim como em qualquer terapia, deve ter seus riscos e benefícios ponderados; porém, nos casos graves, tais tecnologias são fatores indispensáveis para cura dos pacientes e precisam estar disponíveis.

8.1 Não-específicos

Bicarbonato de sódio tem função básica no tratamento de vários tipos de intoxicações, por meio de mecanismos e sítios de ação distintos⁹. É agente tamponante que reage com íons de hidrogênio (prótons) para corrigir acidemia e acidose metabólica associada a intoxicação por metanol, etilenoglicol e outros agentes; promove a eliminação de certos fármacos ácidos (p. ex. ácido acetilsalicílico, fenobarbital) por alcalinização urinária; previne o dano tubular causado pela deposição de mioglobina em pacientes com rabdomiólise, assim como a precipitação na terapia com doses elevadas de metotrexato e a nefropatia por contrastes radiológicos; previne a cardiotoxicidade provocada por antidepressivos tricíclicos e outros fármacos por alteração do gradiente de sódio e alcalinização sanguínea⁹⁻¹⁵ (ver monografia, página 428).

A manutenção de pH sérico alto, alcançado com bicarbonato, pode prevenir a distribuição intracelular de salicilato e ácido fórmico (metabólito tóxico do metanol)^{9, 10}. Outras indicações são como adjuvante no tratamento de intoxicações por organofosforados e inalação de gás cloro, sem comprovação por estudos controlados^{9, 11, 15}.

O bicarbonato de sódio por deslocar o potássio intracelular é usado no tratamento da hiperpotassemia. Tal característica torna recomendável a monitoria e reposição de potássio durante a terapia com bicarbonato, especialmente na alcalinização urinária, onde os teores baixos de potássio podem aumentar excreção de prótons por maior afinidade na reabsorção renal^{9, 11}.

Carvão vegetal ativado é um material poroso, muito adsorvente, que se liga a diversas substâncias, diminuindo sua disponibilidade para absorção sistêmica no trato gastrointestinal. É preparado a partir da combustão controlada de

madeira, casca de coco e outros compostos orgânicos, seguida de ativação por aquecimento em altas temperaturas em presença de vários agentes, como vapor de água, dióxido de carbono ou ar, o que aumenta sua capacidade absorvente pela formação de canais de poros com grande superfície de contato^{16, 17}.

O carvão ativado diminui a absorção sistêmica de vários agentes tóxicos, incluindo ácido acetilsalicílico, barbitúricos, paracetamol, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e grande parte dos produtos inorgânicos ou orgânicos. Algumas substâncias não são adsorvidas pelo carvão, tais como álcoois, álcalis, ácidos e metais (sódio, potássio, ferro, lítio e magnésio).

Segundo recomendações atuais, a administração de carvão ativado não constitui rotina no manejo de pacientes intoxicados, mas deve ser considerada em casos de ingestões em potência tóxicas de agentes sabidamente adsorvidos pelo carvão. Contudo, não há provas de que a administração de carvão ativado melhore o desfecho clínico. Preferentemente, a administração deve ocorrer em até 1 hora após a exposição, mas pode haver algum benefício após este período^{16, 18-20} (ver monografia, página 454).

8.2 Específicos

Cloreto de metiltionínio (azul de metileno) é usado no tratamento de metemoglobinemia induzida por fármacos por sua capacidade de transformar a metemoglobina nas hemácias, por redução, em hemoglobina. É indicado nas intoxicações por nitritos, nitratos, anilina, pentaclorofenol, fenazopiridina, nitrato de prata, cloroquina, primaquina, dapsona. Sinais que indicam a necessidade de iniciar a terapia com azul de metileno são: depressão do sistema nervoso central, hipóxia tecidual ou teores de metemoglobina superiores a 30%. É importante não exceder as doses recomendadas, por causa do risco de anemia hemolítica e metemoglobinemia induzida por doses elevadas de cloreto de metiltionínio²¹⁻²³ (ver monografia, página 503).

Cloridrato de naloxona é antagonista opioide de curta ação que reverte completa ou parcialmente os efeitos dos opioides. Pode precipitar sintomas de abstinência em pacientes dependentes. A dose precisa ser ajustada cuidadosamente para prevenir hipoventilação. O uso de carvão ativado e lavagem gástrica são indicados em raras vezes no tratamento da intoxicação por opioides, em razão de riscos de aspiração especialmente associado ao rebaixamento de consciência desse paciente²⁴⁻²⁵ (ver monografia, página 577).

Cloridrato de penicilamina é agente quelante monotiol biodisponível por via oral. Depois da terapia quelante intravenosa com dimercaprol e edetato disódico de cálcio é indicado na terapia oral de intoxicações por mercúrio, cobre, níquel e intoxicações assintomáticas ou sintomáticas por cobre. É o tratamento de escolha na doença de Wilson, condição decorrente do acúmulo crônico de cobre, sendo efetivo na prevenção de hemólise nesses casos²⁶⁻³² (ver monografia, página 583).

Flumazenil é antagonista competidor muito seletivo do receptor de benzodiazepínicos. Pode ser usado para reverter a sedação causada por esses agentes em intoxicação, anestesia geral e procedimentos de sedação³³. O emprego deste antídoto deve ser cauteloso, por causa do risco de precipitar convulsões por abstinência em pacientes com tolerância a benzodiazepínicos e em pacientes com intoxicação por antidepressivos tricíclicos. É recomendado consultar um Centro de Informações Toxicológicas para correta indicação terapêutica do flumazenil^{34, 35} (ver monografia, página 712).

Folinato de cálcio (derivado do ácido folínico) é antídoto para os antagonistas do ácido fólico (metotrexato, trimetoprima, pirimetamina), cuja ação consiste na inibição da enzima di-hidrofolato redutase³⁶. Em condições normais, o ácido fólico é reduzido pela di-hidrofolato redutase a tetraidrofolato, que atua

como cofator, recebendo grupos metila na síntese dos nucleotídeos purinas e timidilato, e em outros metabolismos importantes, como conversão de homocisteína em metionina e serina em glicina³⁷. O ácido folínico, por ser a forma reduzida do ácido fólico, não precisa ser reduzido pela di-hidrofolato redutase para ser convertido a tetraidrofolato, permitindo sua ação no metabolismo intracelular^{36, 38} (ver monografia, página 718).

Mesilato de desferroxamina é quelante produzido a partir de um composto isolado de *Streptomyces pilosus*³⁹. Por ter grande afinidade pelo ferro na forma férrica (Fe^{+3}), o remove da hemossiderina e ferritina e em menor extensão da transferrina. Mas, o ferro da hemoglobina ou dos citocromos não é removido pela desferroxamina. É indicado no tratamento da intoxicação por ferro e na sua sobrecarga induzida por transfusão sanguínea durante o tratamento de betatalassemia, anemia falciforme e síndrome mielodisplásica. Quando indicado no tratamento de intoxicação deve ser administrado precocemente, pois o ferro move-se rapidamente da circulação para o interior das células, onde, em intoxicação aguda, não fica acessível para quelação³⁹⁻⁴². A desferroxamina é empregada no diagnóstico e tratamento de intoxicação por alumínio que ocorre em quadros de insuficiência renal crônica^{42, 43} (ver monografia, página 836).

Pralidoxima é empregada associada à atropina no tratamento das intoxicações por inseticidas organofosforados. Tais agentes inativam a enzima acetilcolinesterase, impedindo sua regeneração por hidrólise endógena. A pralidoxima, oxima com característica nucleofílica, reage com a enzima fosforilada, e libera a acetilcolinesterase. É principalmente indicada para os efeitos nicotínicos, sobre os quais a atropina não atua. Dependendo do tempo de ligação da enzima com o inseticida, a mesma pode não apresentar atividade, por causa de envelhecimento, sendo recomendado o uso precoce deste antídoto⁴⁴⁻⁴⁶. Apesar de farmacologicamente ter sua ação comprovada, clinicamente a efetividade ainda carece de provas conclusivas. Ensaios clínicos controlados aleatórios têm falhado em demonstrar benefício do uso de pralidoxima nas intoxicações por organofosforado quanto à mortalidade, necessidade de intubação traqueal e riscos associados ao seu uso^{47, 48} (ver monografia, página 837).

Nitrito de sódio e tiossulfato de sódio são antídotos empregados, em associação, como tratamento para a intoxicação por cianeto. Esse tratamento é composto por três estratégias: indução de metemoglobinemia (nitrito de sódio), doação de grupos enxofre, e ligação ao cianeto (tiossulfato de sódio). Na formação de metemoglobina pelo nitrito de sódio, o ferro da hemoglobina, na forma ferrosa (Fe^{+2}), é oxidado à forma férrica (Fe^{+3}) e passa a ser um sítio de ligação mais atraente para o cianeto, competindo com o complexo citocromo, seu lugar de ação tóxica^{49, 50}. Quando o cianeto se liga a metemoglobina, um complexo menos tóxico (cianometemoglobina) é formado. O tiossulfato de sódio doa grupos enxofre para a rodanase, enzima presente em todos os tecidos, que metaboliza o cianeto da cianometemoglobina a tiocianato, que é excretado na urina⁵¹. A dose de nitrito de sódio em pacientes incapazes de tolerar metemoglobinemia significativa deve ser ajustada, sendo recomendado consultar um Centro de Informação Toxicológica para definir a dose adequada. Em alguns casos, pode ser necessária a administração de cloreto de metionínio para tratar a metemoglobinemia. Pacientes com insuficiência renal podem requerer hemodiálise para remoção de tiocianato da corrente sanguínea e prevenção de efeitos adversos. Apesar de pouco frequente, a intoxicação por cianeto é em potência fatal e deve ser tratada de pronto com antídotos^{49, 50} (ver monografias, página 872 e página 1014).

Atropina é amina terciária que ocorre naturalmente em plantas como *Atropa belladonna*⁵². Cruza a barreira hematoencefálica e antagoniza, por competição, os receptores muscarínicos colinérgicos centrais e periféricos. Inibe a ligação

pós-sináptica da acetilcolina, e seus efeitos antimuscarínicos revertem a hiperestimulação muscarínica causada por anticolinesterásicos, como os agrotóxicos organofosforados e carbamatos, antagonizando a hipersalivação, broncorreia, broncoespasmo, bradicardia, hipotensão, lacrimejamento, incontinência urinária, diarreia, miose, cólicas abdominais, êmese, e distúrbios do sistema nervoso central¹⁵²⁻⁵⁵. É considerada a base do tratamento das intoxicações por estes agentes, e medicamentos, como fisostigmina e neostigmina. Sulfato de atropina é indicado para os sintomas muscarínicos, primariamente a broncorreia, bradirritmia e hipotensão⁴⁸ (ver monografia, página 976).

Referências

1. OGA, S.; BATISTUZZO, J. A. O.; CAMARGO, M. M. A. *Fundamentos de toxicologia*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.
2. AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. Chemical Abstracts Service. *Registry number and substance counts*. Disponível em: <<http://www.cas.org/cgi-bin/cas/regreport.pl>>. Acesso em: 20 abr. 2010.
3. BUCKLEY, N. A.; SMITH, A. J. Evidence-based medicine in toxicology: where is the evidence? *Lancet*, London, v. 347, n. 9009, p. 1167-1169, 1996.
4. BUCKLEY, N. A. et al. Where is the evidence for treatments used in pesticide poisoning? Is clinical toxicology fiddling while the developing world burns? *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, v. 42, n. 1, p. 113-116, 2004.
5. BUCKLEY, N. A. Poisoning and epidemiology: toxicoepidemiology. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v. 25, n. 3-4, p. 195-203, 1998.
6. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SAÚDE (OMS). *Directrices para la lucha contra las intoxicaciones*. Genebra: OMS-PNUMA-OIT, 1998.
7. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CENTROS DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS E TOXICOLOGISTAS CLÍNICOS (ABRACIT). *Detalhes dos centros de informações toxicológicas do Brasil*. Disponível em: <<http://www.abracit.org.br/centros/index.php>>. Acesso em: 20 abr. 2010.
8. ANDRADE FILHO, A. et al. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium, 2001.
9. LIEBELT, E. L. Sodium Bicarbonate. In: DART, C. (Ed.). *Medical toxicology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
10. KEARNEY, T. E. Therapeutic drugs and antidotes – sodium bicarbonate. In: OLSON, K. R. *Poisoning & drug overdose*. 5th. ed. New York: McGraw-Hill, 2007.
11. WAX, P. M. Antidotes in dept – sodium bicarbonate. In: FLOMENBAUM, N. et al. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
12. NAVANEETHAN, S. D. et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 53, n. 4, p. 617-627, 2009.
13. DRUG information: Sodium bicarbonate In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*: Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em 12 jan. 2010.
14. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Sodium Bicarbonate. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
15. ROBERTS, D. M.; BUCKLEY, N. Alkalinisation for organophosphorus pesticide poisoning. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2005. Art. No.: CD004897. DOI: 10.1002/14651858.CD004897.pub2. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
16. BORRON, S. W. Decontamination. In: SHANNON, M. W. (Ed.). *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*. 4th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2007.
17. HOWLAND, M. A. Antidotes in dept – Activated charcoal. In: FLOMENBAUM, N. (Ed.). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2007.
18. EDDLESTON, M. et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*, London, v. 371, n. 9612, p. 579-587, 2008.

19. AMERICAN ACADEMY OF CLINICAL TOXICOLOGY. European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, v. 37, n. 6, p. 731-751, 1999.
20. AMERICAN ACADEMY OF CLINICAL TOXICOLOGY. European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: single-dose activated charcoal. *Clin. Toxicol.*, v. 43, n. 2, p. 61-87, 2005.
21. KLASCO, R. K. (Ed.). *POISINDEX® System*. Chloroquine and related drugs. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
22. KLASCO, R. K. (Ed.). *POISINDEX® System*. Dapsone. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
23. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Methylene blue. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
24. STOLBACH, A.; HOFFMAN, R. S. Opioid intoxication in adults. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 2 fev. 2010.
25. DRUG information: Naloxone. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 2 fev. 2010.
26. HOFFMAN, S. R. (Ed.). *Goldfrank's manual of toxicologic emergencies*. New York: McGraw-Hill, 2007.
27. MARTIN-CARAVATI, E. D-Penicillamine. In: FLOMENBAUM, N. (Ed.). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
28. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: the complete drug reference*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
29. ELINDER, C. G. Epidemiology and toxicity of mercury. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
30. KLASCO, R. K. (Ed.). *POISINDEX® System*. Mercury, organic. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
31. KLASCO, R. K. (Ed.). *POISINDEX® System*. Copper. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
32. KLASCO, R. K. (Ed.). *POISINDEX® System*. Lead. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
33. DRUG information: Flumazenil. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
34. GRELLER, H.; GUPTA, A. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 22 fev. 2010.
35. MULEN, W. H. Therapeutic drugs and antidotes – Flumazenil. In: OLSON, K. R. *Poisoning & drug overdose*. 5th. ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
36. DRUG information: Leucovorin. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 23 fev. 2010.
37. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Folic acid. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
38. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Leucovorin. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.

39. HOWLAND, M. A. Deferoxamine. In: FLOMENBAUM, N. (Ed.). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
40. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Iron. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
41. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Deferoxamine. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
42. DRUG information: Deferoxamine. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*: Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 25 fev. 2010.
43. CRONIN, R. E.; HENRICH, W. L. Aluminum toxicity in end-stage renal disease. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*: Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 23 fev. 2010.
44. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX® System*. Pralidoxime. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
45. KLASCO, R. K. (Ed.). *POISINDEX® System*. Organophosphates. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
46. HOWLAND, M. A. Pralidoxime. In: FLOMENBAUM, N. (Ed.). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
47. EDDLESTON, M. et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning – a randomised controlled trial. *PLoS Med.*, v.6, n. 6, p. e1000104, 2009. DOI:10.1371/journal.pmed.1000104
48. EDDLESTON, M.; SINGH, S.; BUCKLEY, N. Organophosphorus poisoning (acute). *Clin. Evid.*, v. 3, p. 2102, 2007.
49. DESAI, S.; SU, M. Cyanide poisoning. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*: Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 25 fev. 2010.
50. DRUG information: Cyanide antidote kit. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*: Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 23 fev. 2010.
51. DRUG information: Sodium thiosulfate. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*: Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>. Acesso em: 25 fev. 2010.
52. HOWLAND, M. A. Antidotes in dept: Atropine. In: FLOMENBAUM, N. (Ed.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th. ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
53. BORRON, S. W. Pesticides. In: SHANNON, M. W. (Ed.). *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug Overdose*. 4th. ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
54. GELLER, R. J. Therapeutic Drugs and antidotes – Atropine and Glycopyrrrolate. In: OLSON, K. R. *Poisoning & drug overdose*. 5th. ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
55. FERNÁNDEZ, M. C. Atropine. In: DART, C. (ed). *Medical toxicology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

**SOLUÇÕES INTRAVENOSAS PARA
REPOSIÇÃO HIDRELETROLÍTICA E CORREÇÃO
DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO**

9 SOLUÇÕES INTRAVENOSAS PARA REPOSIÇÃO HIDRELETROLÍTICA E CORREÇÃO DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Rogério Hoefler

Soluções eletrolíticas de administração intravenosa são empregadas para suprir necessidades normais de fluidos e eletrólitos, bem como para compensar deficiências importantes ou depleções contínuas, em pacientes incapazes de ingerir suplementos minerais por vários motivos, como êmese, por exemplo.

As necessidades de fluidos devem ser avaliadas antes, durante e depois de cirurgias de grande porte. A reposição deve corresponder ao mais próximo possível em volume e composição da depleção. Misturas isotônicas de glicose e cloreto de sódio são preferidas em crianças, mas o uso não criterioso de tais fluidos pode causar hiponatremia por diluição, especialmente em condições que aumentam a secreção de hormônios antidiuréticos^{1,2}.

Quando a depleção de volume é superior a 15% do sangue circulante, a transfusão sanguínea torna-se indispensável para restaurar a capacidade de transporte de oxigênio. A solução de **cloreto de sódio** isotônica (0,9%) pode ser usada para reposição de volume por curto prazo (ver monografia, página 505). Expansores plasmáticos, como a **poligelina**, podem ser úteis (ver item 15.6, página 268)^{1,2} (ver monografia, página 910).

A natureza e a gravidade do desequilíbrio eletrolítico devem ser avaliadas, considerando história clínica e exames bioquímicos de cada indivíduo. Depleções de sódio, potássio, cloreto, magnésio, fosfato e água podem ocorrer de forma isolada ou combinada, e com ou sem distúrbios do equilíbrio ácido-básico. Soluções isotônicas podem ser infundidas de forma segura em veias periféricas. Soluções hipertônicas são administradas mais apropriadamente por meio de cateter instalado em veia de grande calibre^{1,2}.

Para manutenção da função renal, a forma mais simples de reposição hídrica é a administração intravenosa de **cloreto de sódio a 0,9%**, ou uma solução fisiologicamente mais apropriada, como a solução de **Ringer + lactato**, que contém os íons cloreto, sódio, potássio, cálcio e lactato^{1,2} (ver monografia, página 943).

Bicarbonato de sódio é usado para controlar acidose metabólica grave (como ocorre na insuficiência renal). Como esta condição é usualmente acompanhada por depleção de sódio, pode-se corrigir primeiro este eletrólito pela infusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9%, considerando que os rins não estejam afetados e o grau de acidose não é tão grave a ponto de prejudicar a função renal. Nestas circunstâncias, o cloreto de sódio isotônico, isoladamente, é usualmente efetivo porque restaura a capacidade de produção de bicarbonato dos rins. Em acidose renal ou em acidose metabólica grave de qualquer origem, por exemplo, com pH sanguíneo inferior a 7,1, o bicarbonato de sódio a 1,4% pode ser infundido com cloreto de sódio isotônico quando a acidose permanece refratária à correção da anoxia ou da depleção de fluido; um volume total de até 6 litros (4 litros de solução de cloreto de sódio e 2 litros da solução de bicarbonato de sódio) pode ser necessário em adulto. No choque grave, por exemplo, com parada cardíaca, pode se desenvolver acidose metabólica sem depleção de sódio; nestas circunstâncias, é melhor administrar o bicarbonato de sódio em pequeno volume de solução hipertônica (por exemplo, 50 mL de solução intravenosa a 8,4%); o pH plasmático deve ter monitoria. O bicarbonato de sódio também é empregado em emergência, no manejo de hiperpotassemia² (ver monografia, página 428).

Cloreto de potássio é empregado para corrigir hipopotassemia ou para suplementação do íon em nutrição parenteral (ver item 10, página 205). Deve

ser diluído em solução de cloreto de sódio a 0,9% e administrado por via intravenosa lenta (em 2 a 3 horas), sob supervisão de especialista e com monitoria de ECG em casos complicados. A monitoria do teor de potássio plasmático determina a necessidade de novas infusões e pode evitar o desenvolvimento de hiperpotassemia, especialmente comum em pacientes com comprometimento renal. A reposição intravenosa inicial de potássio não deve empregar soluções de glicose porque esta pode causar posterior redução na concentração plasmática do eletrólito¹. Quando fluidos são administrados por via intravenosa por mais de 24 horas, o cloreto de potássio é requerido para prevenir sua depleção² (ver monografia, página 504).

Fosfato de potássio monobásico + fosfato de potássio dibásico é mistura empregada no tratamento de hipofosfatemia grave e na composição de nutrição parenteral (ver monografia, página 726).

Gliconato de cálcio é usado para manejo de hipocalcemia, tetania hipocalcêmica e na composição de nutrição parenteral (ver monografia, página 743).

Sulfato de magnésio, em solução injetável a 10%, é usado na reposição intravenosa de magnésio, incluindo nutrição parenteral. Em concentração de 50%, emprega-se na prevenção de convulsões recorrentes na eclampsia (ver item 13.1, página 225). Durante o uso, é necessário registrar pressão arterial, frequência respiratória e débito urinário, assim como sinais clínicos que indiquem dose excessiva (perda de reflexos patelares, fraqueza, náusea, sensação de calor, enrubecimento, diplopia e fala arrastada)¹ (ver monografia, página 988).

Referências

1. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 59th. ed. London: British Medical Association/The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010. Available from: <<http://www.medicinescomplete.com/mc/>>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.

**AGENTES EMPREGADOS EM
NUTRIÇÃO PARENTERAL**

10 AGENTES EMPREGADOS EM NUTRIÇÃO PARENTERAL

Rogério Hoefler

A desnutrição, nas diferentes caracterizações clínicas, configura-se como importante problema de saúde pública. A instalação ou a deterioração do grau de desnutrição pode ser incrementada pelo tempo prolongado de internação em hospital, seja no período pré-diagnóstico ou no seguimento para se obter a cura. Cerca de 48% dos pacientes internados em hospitais públicos apresentam desnutrição, destes, 36% com desnutrição moderada e 13% com a grave¹. Na nutrição parenteral completa, todos os nutrientes essenciais devem ser fornecidos em quantidades adequadas, atendendo às necessidades do paciente nos diferentes grupos de idade. Desse modo, o regime deve incluir carboidratos, lipídios, aminoácidos, eletrólitos, minerais, oligoelementos e vitaminas²⁻⁴.

A nutrição parenteral pode suplementar a oral ou a feita por sonda (nutrição parenteral suplementar), ou pode ser a única fonte de nutrição (nutrição parenteral total – NPT). O suporte nutritivo pela via parenteral está indicado sempre que o paciente estiver impedido de usar a nutrição oral ou por sonda, por um tempo predefinido, incluindo: preparação de pacientes subnutridos para uma cirurgia, quimioterapia ou radioterapia; distúrbios gastrintestinais graves ou prolongados; cirurgia, trauma ou queimaduras de grandes proporções; coma prolongado ou recusa para comer; e em alguns pacientes com disfunção renal ou hepática^{2,5}.

A prescrição de nutrição parenteral deve ser realizada apenas por especialistas. O preparo requer condições apropriadas de ambiência, equipamentos e farmacêutico treinado para garantir a esterilidade e a composição do produto antes da administração. Cuidados específicos no manuseio de bolsas, equipos e cateteres também são imprescindíveis para conferir eficácia e segurança ao tratamento.

A solução para nutrição parenteral é infundida por cateter venoso central, inserido cirurgicamente. Como opção, a infusão pode se dar em veia periférica, por períodos de até um mês. Fatores que prolongam a vida da cânula e previnem tromboflebites incluem o uso de cânulas pediátricas de poliuretano flexível e o uso de soluções de baixa osmolaridade e pH neutro. Somente fluidos nutritivos devem ser administrados por via intravenosa exclusiva^{2,5}.

O uso de cateter venoso central percutâneo resultou em menos procedimentos dolorosos (punções venosas) que o uso de cânula periférica⁶. Contudo, os cateteres não devem ser instalados para uso por curto prazo (menos de 30 dias)⁵. Deve-se tomar cuidado na escolha do cateter, e atenção ao pH, tonicidade e compatibilidade de longo prazo das formulações de modo a evitar problemas de administração ou de estabilidade⁵.

O acesso pela veia subclávia é preferível em relação à veia femoral, pois oferece menor risco de complicações de infecção ou tromboembólicas⁷.

O método de infusão contínua deve ser preferente em pessoas gravemente enfermas⁵. O método cíclico deve ser considerado quando for utilizada uma cânula venosa periférica com troca planejada de rotina de cateter⁵.

Antes de iniciar a infusão, o paciente deve estar bem oxigenado e sem alteração volêmica significativa; atenção também deve ser dada à função renal e ao estado ácido-base. Testes bioquímicos apropriados devem ser realizados previamente e deficiências graves corrigidas. O estado de nutrição e eletrolítico devem ter monitoria durante o tratamento².

A introdução da nutrição parenteral em pacientes graves deve ser progressiva e sob rígida monitoria. Deve ser iniciada com não mais de 50% das neces-

sidades energéticas e proteicas estimadas, seguido de acréscimos até alcançar o total requerido pelo paciente, nas primeiras 24-48 horas⁵.

Muitos fatores determinam o momento ideal para a introdução da nutrição parenteral em neonatos. Estes incluem a idade da gravidez, a suficiência percebida da nutrição intrauterina, e a presença de comorbidades, tais como septicemia, trombocitopenia e doença respiratória. Não há prova robusta sobre o efeito da introdução precoce de nutrição parenteral para a prevenção de icterícia neonatal⁸.

A retirada deve ocorrer quando uma adequada nutrição oral ou enteral for tolerada e o estado de nutrição estiver equilibrado. Esta deve ser planejada e também gradual, com revisão diária do progresso do paciente⁵.

Os equipamentos empregados na infusão de formulações sem lipídios, sangue ou produtos do sangue, podem ser utilizados por um período de até 96 horas sem aumentar a incidência de infecção. Para as formulações com lipídios, devem ser substituídos a cada 24 horas⁹.

Em pacientes com pancreatite aguda, a nutrição parenteral mostra-se menos eficaz do que a nutrição enteral para reduzir os desfechos mortalidade, insuficiência múltipla de órgãos, infecções sistêmicas e necessidade de intervenções cirúrgicas¹⁰.

Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, o uso de fluidos intravenosos mais dieta oral tem preferência em relação à nutrição parenteral; porém, esta pode ser importante nos casos de comprometimento gastrointestinal grave¹¹.

O suplemento de selênio em neonatos muito prematuros associa-se a uma redução dos episódios de septicemia, porém não melhora a sobrevida e não reduz doença pulmonar crônica neonatal ou retinopatia da prematuridade¹². Há limitada prova para recomendar suplemento de selênio em pacientes críticos¹³.

Entre as complicações do uso prolongado de nutrição parenteral, incluem-se: cálculo biliar, colestase e alterações na função hepática².

Idealmente, todos os **aminoácidos** essenciais devem ser incluídos na formulação de nutrição parenteral, associados a uma variedade de não-essenciais, para garantir suficiente quantidade de nitrogênio proteico² (ver monografia, página 388).

A contribuição energética deve ser fornecida em proporção de 0,6 a 1,1 megajoules (150 kcal a 250 kcal) por grama de nitrogênio proteico. Uma mistura de carboidrato e lipídios (normalmente, 30% a 50% como lipídios), como fonte de energia, permite melhor utilização de aminoácidos do que se for administrada apenas com glicose².

A **glicose** é a fonte preferida de carboidrato, mas a administração de mais de 180 g/dia exige monitoria frequente da glicemia e pode requerer o uso de insulina. As soluções hipertônicas de glicose (10% a 50%) devem ser infundidas em um cateter venoso central para evitar trombose² (ver monografia, página 746).

As **emulsões lipídicas** apresentam como vantagens: elevada proporção de energia por volume de fluido; pH neutro; iso-osmolaridade com o plasma; e fornecem ácidos graxos essenciais. Entre as reações adversas, incluem-se episódios febris ocasionais (usualmente com emulsões a 20%) e respostas anafiláticas raras. Pode ocorrer interferência com dados bioquímicos, tais como gases sanguíneos e cálcio. São necessárias verificações diárias para garantir completa depuração plasmática em condições nas quais o metabolismo lipídico esteja sob possibilidade de alterações. Aditivos não devem ser misturados com emulsões lipídicas, a menos que haja conhecida compatibilidade² (ver monografia, página 814).

Os triglicerídios de cadeia média e os de cadeia longa são igualmente eficazes, em curto prazo, para promover o crescimento de neonatos prematuros¹⁴.

Nestes pacientes, porém, não é recomendada a introdução precoce de lipídios (até 5 dias após o nascimento) para acelerar o crescimento ou para prevenir morbidade e mortalidade¹⁵.

A provisão adequada de **fosfato** (20 mmol a 30 mmol/dia) é necessária para permitir a fosforilação da glicose e para prevenir hipofosfatemia² (ver monografia, página 726).

Referências

1. CORREIA, M. I. T. D.; CAIAFFA, W. T.; WAITEZBERG, D.L. Inquérito brasileiro de avaliação nutricional hospitalar (INBRANUT). *Rev. Bras. Nutr. Clin.*, v.13, n.1, p. 30-40,1998.
2. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British National Formulary*. 59th. ed. London: British Medical Association/The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010. Available from: <<http://www.medicinescomplete.com/mc/>>.
3. WAITZBERG, D. L. *Nutrição enteral e parenteral na prática clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998. p. 240-243.
4. MARCHINI, J.S. et al. Nutrição parenteral: princípios gerais, formulários de prescrição e acompanhamento. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 31, p. 62-72, jan./mar. 1998.
5. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR ACUTE CARE. *Clinical Guideline* 32. Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, February 2006. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10978/29981/29981.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2010.
6. NEHRA, V. et al. High versus low medium chain triglyceride content of fórmula for promoting short-term growth of preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002777. DOI: 10.1002/14651858.CD002777.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
7. SIMMER, K.; RAO, S. C. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD005256. DOI: 10.1002/14651858.CD005256.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
8. AINSWORTH, S. et al. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD004219. DOI: 10.1002/14651858.CD004219.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
9. HAMILTON, H. C.; FOXCROFT, D. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection in patients requiring long-term intravenous therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD004084. DOI: 10.1002/14651858.CD004084.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
10. MILLS, J. F.; ARGUS, B. Early intravenous nutrition for the prevention of neonatal jaundice. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003846. DOI: 10.1002/14651858.CD003846.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
11. GILLIES, D. et al. Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003588. DOI: 10.1002/14651858.CD003588.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
12. AL-OMRAN, M. et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002837. DOI: 10.1002/14651858.CD002837.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

13. MURRAY, S. M.; PINDORIA, S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002920. DOI: 10.1002/14651858.CD002920.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
14. DARLOW, B. A.; AUSTIN, N. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003312. DOI: 10.1002/14651858.CD003312.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.
15. AVENELL, A. et al. Selenium supplementation for critically ill adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003703. DOI: 10.1002/14651858.CD003703.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>.

The background is a solid red color. It features several abstract geometric patterns. In the top left, there is a cluster of small squares arranged in a grid-like pattern that tapers off. In the top right, there is a series of concentric circles. In the bottom left, there is a large, complex geometric shape composed of concentric circles and a central dot. In the bottom right, there is a cluster of small squares arranged in a grid-like pattern that tapers off. The text "SUBSTÂNCIAS MINERAIS" is centered in the middle of the page.

SUBSTÂNCIAS MINERAIS

11 SUBSTÂNCIAS MINERAIS

Jardel Corrêa de Oliveira

O uso de substâncias minerais é feito por via oral para algumas condições frequentes, como prevenção e tratamento da cárie, da anemia por deficiência de ferro e prevenção da pré-eclampsia. O tratamento das doenças diarreicas agudas baseia-se principalmente no uso dos sais para reidratação oral, podendo ser utilizado em alguns casos também o sulfato de zinco.

Carbonato de cálcio é usado no tratamento de hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal grave ou associada a hiperparatireoidismo e em estados hipocalcêmicos. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde indicam seu uso isolado na hiperfosfatemia da insuficiência renal crônica e no hipoparatiroidismo. Nesta última condição, bem como para raquitismo, osteomalacia e prevenção de fraturas na osteoporose, os protocolos sugerem seu uso em associação com vitamina D¹⁻⁴. Em revisão do Clinical Evidence⁵ seu uso isolado não se mostrou eficaz na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais quando comparado a placebo. Portanto, o uso de cálcio para esta finalidade deve ser feito em associação com colecalciferol em doses diárias superiores a 400 UI. Porém, ainda assim o benefício é mais patente somente em pessoas em instituições de longa permanência quanto a prevenção de fraturas não vertebrais. Em pacientes de ambulatório, o risco de efeitos adversos decorrentes do uso combinada a vitamina D, como hipercalcemia, formação de cálculos urinários e insuficiência renal podem ser superiores aos modestos benefícios apenas na prevenção de fratura de quadril⁶. O uso de cálcio isolado é recomendado na prevenção de doença hipertensiva específica da gravidez. Ele reduz o risco de pré-eclampsia, principalmente em mulheres com baixa ingestão de cálcio e naquelas com elevado risco de hipertensão. Diminui também o risco de morte ou morbidade grave materna⁷. O suplemento de cálcio em crianças saudáveis não tem fundamento científico (ver monografia, página 445).

Fluoreto de sódio é solução bucal administrada em bochechos com eficácia comprovada na prevenção da cárie. Revisão Cochrane⁸ demonstrou redução da cárie em crianças e adolescentes com uso de bochechos de fluoreto. Outra revisão⁹ comparou o uso de fluoreto em dentifrício, bochecho, vernizes ou gel em crianças e adolescentes, não havendo diferença de eficácia entre eles. O uso de bochecho em combinação com creme dentifrício produziu modesta redução na cárie em comparação com o creme sozinho¹⁰ (ver monografia, página 715).

Sais para reidratação oral são intervenção eficaz e prioritária em todos os casos de diarreia aguda, capaz de reduzir a morbimortalidade. O uso de sais para reidratação oral com osmolaridade reduzida, ou seja, com concentrações menores de sódio e glicose, está combinada a menor necessidade de infusão de fluidos por via intravenosa e redução no número de evacuações e vômitos em crianças¹¹. Estes sais também se mostraram eficazes em pacientes de cólera. Entretanto, nesta condição, por causa da rápida perda de eletrólitos, há o risco de hiponatremia. Em revisão sistemática¹² a incidência de hiponatremia grave não foi estatisticamente significativa e não houve informação de hiponatremia sintomática ou óbito. Porém, o total de pacientes avaliados nos ensaios clínicos foi pequeno, exigindo cautela no uso de sais de osmolaridade reduzida em casos de cólera. Em casos de diarreia com sangue deve-se considerar a possibilidade de infecção entérica invasiva e se utilizar também antibióticos¹³. Diarreia com duração superior a 2 semanas exige investigação clínica para determinar a causa e instituir o tratamento específico (ver monografia, página 934).

Sulfato ferroso é indicado no tratamento de anemia por deficiência de ferro, a qual decorre de sangramentos agudos ou crônicos, má-absorção ou, menos

frequentemente, déficit dietético. No tratamento de anemia na gravidez, revisão Cochrane demonstrou melhora na anemia, mas a maioria dos ensaios clínicos era de baixa qualidade metodológica e não avaliou desfechos maternos e fetais importantes. Verificou-se tendência para ocorrência de mais efeitos adversos gastrointestinais com uso de ferro, porém a maioria dos ensaios apresentou dados escassos sobre isto¹⁴. Embora amplamente utilizado também como suplemento na gravidez e para crianças, as provas são insuficientes para recomendar seu uso de forma rotineira^{15, 16}. Seu uso de forma profilática deve ficar reservado para situações de risco elevado para anemia por deficiência de ferro, como em casos de deficiência dietética, síndrome de má-absorção, menorragia, após gastrectomia total ou subtotal¹³ e em pacientes com insuficiência renal crônica, indicação prevista em Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde¹⁷. O uso de ferro com as refeições pode reduzir sua biodisponibilidade, mas melhorar a adesão ao tratamento por diminuir seus efeitos adversos (ver monografia, página 1005).

Sulfato de zinco é utilizado no tratamento de doenças diarreicas agudas e persistentes em associação com os sais de reidratação oral em crianças. Em revisão Cochrane, seu uso reduziu a frequência e duração da diarreia¹⁸. A administração por 10 a 14 dias diminui a incidência de novos episódios de diarreia nos 2 a 3 meses seguintes ao tratamento¹³. Meta-análise demonstrou redução nos episódios de diarreia grave, disenteria e diarreia persistente, bem como, de infecções respiratórias, como pneumonia¹⁹. Em crianças com diarreia aguda pode aumentar a ocorrência de vômitos¹⁸. Uma vez que a maioria dos casos de diarreia aguda é autolimitada, com duração inferior a 1 semana, o uso do sulfato de zinco deve ser considerado em casos de diarreia grave e/ou recorrente e em crianças em situação de risco (ver monografia, página 1004).

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 225 de 10 de maio de 2010. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 mai. 2010.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 14 de 15 de janeiro de 2010. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 jan. 2010.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 19*. Brasília, 23 abr. 2010.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 470*. Brasília, 24 jul. 2010.
5. VESTERGAARD, P. et al. Fracture prevention in postmenopausal women: pharmacological treatments other than bisphosphonates to prevent fractures. Calcium alone. In: Clinical Evidence, fev. 2010. Search date June 2009. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>. Acesso em: 7 de julho de 2010.
6. AVENELL, A. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 7 jul. 2010.
7. DULEY, L. Pre-eclampsia, eclampsia and hypertension: prevention of pre-eclampsia. Calcium supplementation. In: Clinical Evidence, Aug. 2008. Search date July 2007. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/>>. Acesso em: 7 jul. 2010.
8. MARINHO, V. C. C. et al. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002284. DOI: 10.1002/14651858.CD002284.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 7 jul. 2010.
9. MARINHO, V. C. C. et al. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.

- Art. No. CD002780. DOI: 10.1002/14651858.CD002780.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 7 de julho de 2010.
10. MARINHO, V. C. C. et al. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002781. DOI: 10.1002/14651858.CD002781.pub1. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 7 de julho de 2010.
 11. HAHN, S. et al. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD002847. DOI: 10.1002/14651858.CD002847.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 7 jul. 2010.
 12. MURPHY, C. K. et al. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003754. DOI: 10.1002/14651858.CD003754.pub4. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 7 de julho de 2010.
 13. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Model Formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>. Acesso em: 7 jul. 2010.
 14. REVEIZ, L. et al. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003094. DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 28 jul. 2010.
 15. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for iron deficiency anemia: including iron supplementation for children and pregnant women. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2006. 12 p.
 16. MAHOMED, K. Iron supplementation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD000117. DOI:10.1002/14651858.CD000117.pub2. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 28 jul. 2010.
 17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 226. 10 de maio de 2010. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 mai. 2010.
 18. LAZZERINI, M.; RONFANI, L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD005436. DOI: 10.1002/14651858.CD005436.pub3. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>>. Acesso em: 29 jul. 2010.
 19. AGGARWAL, R.; SENTZ, J.; MILLER, M. A. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics*, [S.l.], v. 119, n. 6, p. 1120-1130, 2007.

The background is a solid red color. It features several abstract geometric elements: a large, faint halftone pattern in the top-left corner; a series of concentric circles in the top-right corner; a large, complex geometric shape in the bottom-left corner composed of concentric circles and a semi-circle; and a cluster of smaller concentric circles and dots in the bottom-right corner.

VITAMINAS

12 VITAMINAS

Lenita Wannmacher (revisado por Rosa Martins)

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 placebo¹. Vitaminas hidrossolúveis são comparativamente não-tóxicas, mas o uso prolongado de altas doses de retinol, piridoxina e vitamina D pode acarretar efeitos adversos graves.

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 possibilidade de engravidar, recomenda-se suplemento alimentício 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 gravidezes. O suplemento com 4.000 microgramas/dia de ácido fólico, iniciado um mês antes do período em que a mulher deseja engravidar e prolongado pelos três primeiros meses de gravidez, resulta em diminuição de 71% nas recorrências de defeitos do tubo neural.²⁻⁴ Meta-análise⁵ envolvendo 6.425 mulheres estudou o suplemento 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 suplemento não determinou aumento significativo de aborto espontâneo e gravidez ectópica, mas pode estar relacionado com gravidezes múltiplas. Também pode ser útil como suplemento em anemias hemolíticas, síndromes de má-absorção, em pacientes em nutrição parenteral total e naqueles recebendo metotrexato⁶ (ver monografia, página 372).

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 de carência de vitamina D estão geralmente associados a insuficiências hepática e renal, daí a inclusão da forma ativa (calcitriol). Em revisão do *Clinical Evidence*⁷, o suplemento de vitamina D para prevenção de fratura em mulheres pós-menopáusicas foi classificada como benefício provável, em razão da discrepância de resultados na literatura. Inclui meta-análise⁸ em que altas doses orais de vitamina D (colecalficerol e ergocalciferol; 700-800 UI/dia), associadas ou não a suplemento de cálcio, reduziram o risco de fraturas não-vertebrais (quadril e outras) em idosos, em comparação a placebo e cálcio isolado, o que não aconteceu com dose de 400 UI/dia. Em revisão Cochrane⁹, vitamina D sozinha não protegeu idosos contra fraturas não-vertebrais, vertebrais ou qualquer outra. Não houve diferenças significantes de eficácia entre análogos de vitamina D comparados a ela. Calcitriol associou-se a incidência aumentada de efeitos adversos. Um ensaio clínico randomizado¹⁰ não mostrou que o suplemento de cálcio mais vitamina D reduz 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 D¹¹. Comparando os análogos calcitriol e alfacalcidol 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 o suplemento oral de rotina com cálcio e vitamina D₃, isoladamente ou em combinação, para evitar novas fraturas em idosos¹². Em osteoporose induzida por corticosteroides, 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 corticoterapia¹³. Vitamina D deve ser dada por 24 meses a crianças de pele escura por sua incapacidade 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, em pacientes em diálise, bem como na hipocalcemia associada a hipotireoidismo¹ (ver monografia, página 437).

Hidroxicobalamina (vitamina B₁₂) corrige a anemia megaloblástica resultante de deficiência de vitamina B₁₂. Como a causa da deficiência é na maior parte das vezes de absorção, sua reposição deve ser feita por via parenteral¹⁴. (ver item 15.1, página 263) (ver monografia, página 562)

Piridoxina (vitamina B₆) é utilizada em estado de deficiência de piridoxina; 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. O suplemento na gravidez e no parto não parece trazer benefícios sobre desfechos, tais como fenda palatina, má-formações cardíacas, desenvolvimento neurológico, parto prematuro e pré-eclampsia¹⁵. Também não se encontrou prova 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 demência¹⁶ (ver monografia, página 587).

Retinol (vitamina A) é utilizado no tratamento de carência deste nutriente, cujos principais sintomas são xerofthalmia, cegueira noturna e ceratomalacia. 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. O suplemento também é eficaz para se contrapor ao aumento de susceptibilidade a infecções, particularmente sarampo e diarreia. Retinol deve ser dado durante epidemia de sarampo para reduzir as complicações¹. Revisão sistemática apoia a recomendação da Organização Mundial da Saúde de que duas doses de retinol (200.000 UI) sejam administradas a todos os casos de sarampo, especialmente crianças com menos de 2 anos com sarampo grave, adicionalmente ao tratamento padrão¹⁷. Em regiões de alto risco, deve haver distribuição universal e periódica a pré-escolares e crianças entre seis meses e 2 anos, bem como a todas as grávidas a oito semanas do parto. Tendo em vista a comprovação de efeito teratogênico, o uso de retinol deve ser cauteloso em grávidas (ver monografia, página 894).

Tiamina (vitamina B₁) é indicada para reposição em situações de deficiência desse nutriente, tais como: beribéri, síndrome de carência 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 de emergência em alcoolistas crônicos, com indisponibilidade de via oral, existe a forma injetável, a ser administrada intravenosa e lentamente, em doses até 300 mg/dia. Reações alérgicas podem ocorrer, precoce e tardiamente, devendo-se contar com a possibilidade de ressuscitação, se necessário¹⁸ (ver monografia, página 604).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Model Formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf.
2. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics*, v. 104, p. 325-327, 1999.
3. BERRY, R. J.; LI, Z.; ERICKSON, J. D.; MOORE, C. A. et al. The China – U.S. Collaborative Project Neural Tube Defect Prevention. *N. Engl. J. Med.*, v. 341, p. 1485-1490, 1999.
4. HERNÁNDEZ-DÍAZ, S. et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* v. 343, 1608-1614, 2000.
5. LUMLEY, J. et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001056. DOI: 10.1002/14651858.CD001056.pub4. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
6. HARTMAN, M.; VAN EDE, A.; SEVERENS, J. L. et al. Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, v. 31, p. 902-908, 2004.
7. LEIF, M. 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). Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/>.
8. BISCHOFF-FERRARI, H. A.; WILLETT, W. C.; WONG, J. B. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, v. 293, p. 2257-2264, 2005.
9. AVENELL, A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub3. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
10. 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*, London, v. 330, p. 1003-1009, 2005.
11. 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*, v. 15, p. 301-310, 2004.
12. GRANT, A. M.; AVENELL, A.; CAMPBELL, M. K. et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 365, p. 1621-1628, 2005.
13. HOMIK, J. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000952. DOI: 10.1002/14651858.CD000952.pub1. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
14. SCHRIER, S. L. Etiology and clinical manifestations of vitamin B12 and folic acid deficiency. In: ROSE, B. (Ed.). *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate, 2002.
15. THAYER, D. et al. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000179. DOI: 10.1002/14651858.CD000179.pub2. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
16. MALOUF, R.; GRIMLEY, E. J. Vitamin B6 for cognition. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD004393. DOI: 10.1002/14651858.CD004393.pub4. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
17. YANG, H-M. Vitamin A for treating measles in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001479. DOI: 10.1002/14651858.CD001479.pub2. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.
18. PAZIRANDEH, S.; LO, C. W.; BURNS, D. L. Overview of water-soluble vitamins-II. In: ROSE, B. D. (Ed.). *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate, 2002.



SEÇÃO B

MEDICAMENTOS USADOS EM DOENÇAS
DE ÓRGÃOS E SISTEMAS ORGÂNICOS

**MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O
SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO**

13 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO

Subcomissão Editorial

13.1 Anticonvulsivantes

A epilepsia é síndrome cerebral crônica de diversas etiologias, caracterizada por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, entre as quais figuram as convulsões. Uma correta caracterização clínica de epilepsia e classificação das crises epiléticas orientam racionalmente o tratamento. A maioria dos pacientes com epilepsia não obtém remissão espontânea de sinais e sintomas. Logo, os antiepiléticos são prescritos para prevenir a recorrência de crises. O propósito do tratamento é propiciar melhor qualidade de vida para o paciente, com melhor controle das crises e o mínimo de efeitos adversos¹.

O momento para início do tratamento farmacológico é ainda 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 como em crianças. A decisão é individual e baseia-se na avaliação de riscos para cada paciente, afastando fatores desencadeantes e estabelecendo as devidas restrições ao uso de medicamentos (por exemplo, dirigir veículos). Para a primeira convulsão não provocada, usualmente não se prescrevem antiepiléticos². É extremamente difícil, se não impossível, prever o sucesso do tratamento para o paciente individual com base no mecanismo de ação dos fármacos³. 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, fenitoína e valproato de sódio/ácido valproico).
2. Pacientes com crises de ausência respondem a valproato de sódio/ácido valproico^{4,5}.

O passo mais importante para o sucesso terapêutico é a correta identificação do tipo de epilepsia, já que os mecanismos de geração e propagação das crises são diferentes, e os vários anticonvulsivantes agem por diversos mecanismos que podem ou não favorecer em cada situação específica⁴.

A escolha do antiepilético deve levar em consideração efeitos adversos (especialmente em crianças, mulheres em idade de reprodução, grávidas 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^{5,6}.

Diante da persistência de crises, costuma-se aumentar a dose do fármaco de primeira escolha até que surjam efeitos adversos limitantes¹.

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 opções sejam equivalentes para aumentar o grau de controle³.

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 diferentes perfis 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 2 anos após os pacientes estarem livres de crises². Em adultos, não há definição sobre a duração de tratamento após uma primeira crise.

As interações farmacológicas em potência e a monitoria de teores 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 diminuída por alteração do intervalo entre doses. Em casos de insucesso com monoterapia, mostra-se sinérgica com ácido valproico^{7,8} (ver monografia, página 441).

Clonazepam é benzodiazepínico selecionado por ser tratamento na mioclonus e outras formas de epilepsia^{7,8}, em crianças (ver monografia, página 497).

Diazepam é benzodiazepínico considerado a primeira escolha no tratamento de emergência do estado de mal epilético. Sua administração deve ocorrer em até 30 a 60 minutos após o início da crise, quando mecanismos compensatórios ainda previnem o dano neuronal¹. O tratamento deve ser instituído de preferência por via intravenosa, para se 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. Em um estudo foram comparados diazepam e opções terapêuticas no manejo inicial do estado de mal epilético. Diazepam, que tem rápida ação, foi seguido de pronto por fenitoína, cujo tempo de ação é mais longo, e essa combinação demonstrou eficácia no controle do estado de mal epilético⁹. Diazepam intravenoso faz cessar o quadro convulsivo em 60%-80% dos pacientes, e pode ser repetido, em adultos, de 30 a 60 minutos após a primeira dose^{1, 10, 11}. Se as crises persistirem por mais de uma hora após a conduta inicial, o uso de anestésicos gerais é recomendado. Quando o estado de mal epilético é desencadeado pela suspensão súbita de antiepilépticos anteriormente empregados, reiniciar o tratamento com tais fármacos é conduta eficaz (ver monografia, página 628).

Fenitoína é eficaz no tratamento de crises parciais simples e complexas, com ou sem generalização secundária, e de crises tônico-clônicas generalizadas primárias. Em estado de mal epilético é dada em sequência ao diazepam. O risco de bloqueio A-V e de outras arritmias contraindica seu uso em pacientes cardiopatas e em idosos com estado de mal epilético¹. É necessária monitoria de concentrações plasmáticas para ajuste de doses e detecção de efeitos tóxicos (ver monografia, página 694).

Fenobarbital é barbitúrico com eficácia em quase todos os tipos de epilepsia, exceto nas crises de 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 crise⁸. Fica reservado para casos refratários de crises tônico-clônicas generalizadas primárias e pacientes em que maior grau de sedação é desejado. Na forma injetável, pode ser usado no estado de mal epilético em casos refratários, mas seu uso intravenoso deve ser evitado em pacientes que receberam dose oral recente do fármaco¹. Os efeitos adversos mais graves correspondem à depressão cardiorrespiratória (ver monografia, página 698).

Sulfato de magnésio é usado para prevenção de convulsões em pré-eclampsia e eclampsia. Para tanto, é empregado preferentemente em infusão intravenosa contínua. Mostra ser o mais eficaz e seguro anticonvulsivante em comparação aos demais para tratar tais tipos de convulsões¹². Também tem sido indicado para prevenir surgimento de eclampsia em grávidas com pré-eclampsia¹³. Em

revisão sistemática Cochrane¹⁴ de seis estudos que compararam sulfato de magnésio com placebo ou não tratamento anticonvulsivante, o fármaco reduziu à metade o risco de eclampsia e provavelmente a mortalidade materna, sem influir na morbimortalidade fetal. Ensaio clínico aleatorizado¹⁵ testou o efeito de sulfato de magnésio em pacientes com pré-eclampsia, havendo redução de aproximadamente 50% na incidência dessa condição. Comparativamente a diazepam, sulfato de magnésio reduziu mortalidade materna e associou-se a melhores índices de Apgar em 5 minutos e a menor permanência dos recém-nascidos em unidades de tratamento intensivo¹⁶ (ver monografia, página 988).

Valproato de sódio ou ácido valproico é considerado como primeira escolha para crises generalizadas primárias, de ausência, mioclônicas e espasmos infantis^{17, 18}. Nas crises mioclônicas, a monoterapia com ácido valproico exerce controle em 75%-90% dos pacientes. Tem eficácia comparável à de carbamazepina e fenitoína no controle de crises parciais e controla crises de ausência em 80% dos pacientes¹⁸. Deve ser feita monitoria da função hepática durante os seis primeiros meses de tratamento, especialmente em hepatopatas, em menores de três anos, em pacientes com doenças metabólicas e degenerativas e em pacientes em uso de outros anticonvulsivantes. Hepatite e pancreatite fulminantes e os distúrbios sanguíneos são eventos adversos que podem ser fatais.

Os anticonvulsivantes estão associados a má-formações fetais, especialmente a carbamazepina, o valproato de sódio e a fenitoína. O uso em mulheres em idade fértil e em grávidas deve ser feito com extrema cautela e sob acompanhamento. Deve ser considerado o uso de folato como suplemento antes e durante a gravidez na prevenção de lesões de tubo neural. O risco de sangramento intracraniano no neonato causado por carbamazepina, fenobarbital e fenitoína pode ser prevenido pelo uso de fitomenadiona antes e depois do parto¹ (ver monografia, página 1047).

Referências

1. KLIEMANN, F. A. D.; MONTE, T. L. Antiepilepticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 536-53.
2. POHLMANN-EDEN, B.; BEGHI, E.; CAMFIELD, C. The first seizure and its management in adults and children. *Br. Med. J.*, London, v. 332, p. 33-342, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1363913/>>
3. DECKERS, C. L.; GENTON, P.; SILLS, G. J. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res.*, [S.l.], v. 53, n. 1-2, p. 1-17, 2003.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
5. DECKERS, C.; L.; HECSTER, Y. A.; KEYSER, A. et al. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double blind randomized study. *Epilepsia*, v. 42, p. 1387-1394, 200.
6. LEPIK, I. E. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology*, [S.l.], v. 55, suppl. 3, p. S25-S29, 2000.
7. SHORVON, S. *A handbook of epilepsy treatment*. Oxford: Blackwell Science, 2000. p. 248.
8. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 59th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2010. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.
9. 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, n. 933.)

10. SHORVON, S. The management of status epilepticus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, [S.l.], v. 70, Suppl. II, p. II22-II27, 2001.
11. WALKER, M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*, London, v. 331, p. 673-677, 2005.
12. THE ECLAMPSIA Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet*, London, v. 345, p. 1455-1463, 1995.
13. WANNMACHER, L. Manejo da hipertensão na gravidez: o pouco que se sabe. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*. Brasília, v. 1, n. 11, 2004.
14. DULEY, L.; GÜLMEZOGLU, A. M.; HENDERSON-SMART, D. J. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD000025, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=apt&lib=COC>>
15. MAGPIE Trial Collaboration Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, London, v. 359, p. 1877-1890, 2002.
16. DULEY, L.; HENDERSON-SMART, D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD000127, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=apt&lib=COC>>
17. BRODIE, M. J.; KWAN, P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*, [S.l.], v. 58, suppl. 5, p. S2-S8, 2002.
18. AVOLI, M.; ROGAWASKI, M. A.; AVANZINI, G. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia*, [S.l.], v. 42, p. 445-457, 2001.

13.2 Antidepressivos e estabilizadores de humor

Os transtornos afetivos constituem um grupo de condições mentais caracterizadas por alterações de humor. Compreendem episódios e transtornos depressivos, distímia (neurose depressiva) e transtorno afetivo bipolar. Os distúrbios depressivos englobam depressão maior, distímia e tipos não-especificados de depressão. As diversas apresentações da doença depressiva não parecem condicionar diferenças de respostas farmacológicas.

A depressão na infância e na adolescência tem sido alvo de interesse dos pesquisadores¹. É escassa a prova de benefício de tratamento na criança, talvez por esse tipo de depressão apresentar alto grau de remissão espontânea. Embora ainda o tratamento farmacológico seja tema controverso ao tratamento posterior psicoterápico, sendo aquele reservado a casos mais graves e persistentes, em crianças com mais de 10 anos de idade, administrado sob cuidadoso acompanhamento, por tempo limitado e em combinação com psicoterapia. Revisão Cochrane² 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. Há preocupação com a indução de comportamentos suicidas em adolescentes em uso de antidepressivos³. Ensaio clínico⁴ que comparou a associação de inibidores seletivos da recaptação de serotonina com terapia cognitivo-comportamental a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) 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 revelando que a associação contribuiu para os desfechos em comparação ao grupo controle.

A depressão na gravidez e no pós-parto pode requerer tratamento farmacológico. Revisão Cochrane⁵ avaliou a prevenção de depressão pós-parto por meio de antidepressivos, incluindo a nortriptilina, dados logo após o parto a mulheres que apresentaram o problema em gravidezes prévias. Não houve clara demonstração de benefício, pelo que a profilaxia da depressão pós-parto não é recomendada. Em revisão Cochrane⁶ sobre tratamento da depressão pós-parto,

os autores concluem pela insuficiência de provas que orientem recomendações. Na prática, todos os ISRS aumentam o risco de má-formações congênitas. Administrados no fim da gravidez, expõem os recém-nascidos a risco de 20% a 30% em relação às seguintes alterações neonatais: agitação, problemas de tônus e sucção, convulsões e hiponatremia, entre outros⁷.

Várias têm sido as abordagens para manejo da depressão, incluindo as psicológicas e as farmacológicas. Tratamentos psicológicos breves (16 a 20 sessões) mostram-se eficazes em pacientes com depressão de moderada intensidade. Em casos mais graves, coadjuvam a farmacoterapia. Ensaio clínico randomizado⁸ 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 transtornos ou episódios depressivos maiores. Nos 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, são recomendados, entre as várias possibilidades, os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Antidepressivos de uso corrente têm eficácia e velocidade de início de resposta clínica semelhantes, 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 si⁹.

A escolha dos antidepressivos não se baseia apenas em eficácia, mas em outros critérios que envolvem segurança, tolerabilidade, toxicidade em dose excessiva, resposta prévia do paciente ou de um familiar a determinado agente, experiência do médico no manejo de um determinado fármaco, e ocorrência de situações especiais que exijam antidepressivos isentos ou com menor grau de alguns dos efeitos adversos e custo¹⁰. Meta-análise¹¹ 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 sistemática e meta-análise¹² de 11 ensaios clínicos mostraram eficácia símile entre tricíclicos e ISRS e maior tolerabilidade aos últimos, o que ocasionou menor abandono de tratamento. Os ISRS, entretanto, podem aumentar a ideação suicida, sobretudo em crianças e adolescentes.

Importante rever o paciente duas vezes por semana no início do tratamento com os tricíclicos, uma vez que a resposta ao tratamento se inicia depois da segunda semana e pode demorar até seis semanas para se manifestar de forma completa. Somente depois desse período deve-se cojitar em não resposta ao tratamento. Começa-se o tratamento com doses menores, com aumento progressivo, especialmente em idosos. O tratamento em dose plena deve ser continuado de 6 a 12 meses após da remissão dos sintomas, de forma a evitar a recaída, e a retirada deve ser feita de forma gradual.

Quando os pacientes não respondem a doses adequadas de antidepressivos de primeira escolha, é preciso, em primeiro lugar, verificar sua adesão ao tratamento. Se essa é alta, o diagnóstico deve ser reconsiderado, sendo pesquisadas as co-morbidades. Se o tratamento farmacológico for ainda conveniente, pode-se substituir o fármaco ou adicionar outro antidepressivo ao anterior. Há pouca certeza sobre a opção preferente. No caso de associações, o risco de interações farmacológicas deve ser levado em consideração.

O uso com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) é contraindicado devendo ser respeitado intervalo mínimo de 15 dias sem uso de tricíclicos para início do tratamento com IMAO e vice-versa.

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. Há quatro indicações principais para uso de lítio na 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 tratamento dessas condições¹³. Apresenta como desvantagem início retardado de efeito e por 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 opção para pacientes com contraindicações formais ao uso de lítio.

Pelo fato de sua dose terapêutica ser muito próxima da dose tóxica, o uso do lítio deve ser feito por especialista e quando é possível fazer monitoria de seu teor sérico. O uso prolongado pode causar distúrbios de tireoide e déficit cognitivo e de memória. A recidiva da doença é comum com a suspensão que assim deve ser feita de forma gradual.

Amitriptilina é antidepressivo tricíclico. Revisão¹⁴ comparou tolerabilidade e eficácia de amitriptilina com as de outros antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Amitriptilina foi tão eficaz quanto os demais antidepressivos. Amitriptilina induz maior sedação que outros agentes tricíclicos, o que é vantajoso em pacientes que expressam a depressão por distúrbios do sono (insônia terminal). Como os demais agentes tricíclicos, deve-se cuidar para não ocorrer dose excessiva pela gravidade de quadro cardiovascular a ela associado (ver monografia, página 512).

Clomipramina é, entre os agentes tricíclicos, o que apresenta menor cardiotoxicidade. Clomipramina apresenta também eficácia no controle do transtorno do pânico¹⁵ e na remissão do distúrbio obsessivo-compulsivo¹⁶ (ver monografia, página 529).

Nortriptilina, entre os tricíclicos, causa a menor hipotensão postural. Ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo¹⁷ 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 a psicoterapia isolada e o placebo e mostrou tendência a ser mais eficaz que a monoterapia com nortriptilina (ver monografia, página 579).

Fluoxetina é o protótipo dos ISRS. No tratamento da depressão maior, fluoxetina foi significativamente mais bem tolerada do que tricíclicos¹⁸. Em casos de doses excessivas, o dano foi menor com fluoxetina do que com antidepressivos tricíclicos¹⁹, pois ocorrem menor número de mortes e internações (ver monografia, página 554).

Carbonato de lítio é um agente estabilizador do humor. Recomenda-se o lítio na prevenção de episódios depressivos recidivantes, tanto do transtorno bipolar como na depressão unipolar. Em pacientes bipolares que recebem lítio profilático regularmente por vários anos, as consequências dessa intervenção tem sido significativamente limitadas por aumento de índice de abandono de tratamento. Lítio mostra-se eficaz nos pacientes que apresentam quatro ou mais episódios de doença bipolar por ano (cicladores rápidos) e nos pacientes que têm sintomas psicóticos. 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 lítio²⁰. O tratamento com lítio não cura a doença. Não é superior aos antidepressivos no controle da depressão, necessita ajuste de dose mais

difícil de fazer, e seus efeitos indesejáveis são mais sérios. Em revisão²¹ de nove estudos, lítio, comparativamente a placebo, mostrou maior eficácia em prevenir a recidiva de episódios na doença bipolar. A profilaxia com lítio tem falhado nos cicladores rápidos, o que também ocorre com outras intervenções terapêuticas. No tratamento da mania, lítio traz benefício definido, superando o placebo depois de 3 a 4 semanas de uso²². Em comparação com outros fármacos²³, superou clorpromazina e mostrou resultados semelhantes aos de haloperidol, valproato de sódio e carbamazepina em estudos com quatro semanas de duração (ver monografia, página 448).

Carbamazepina, um anticonvulsivante, tem sido usado na doença bipolar, durante o período de latência do lítio. Também tem lugar no tratamento de manutenção em pacientes que não toleram o lítio ou são cicladores rápidos²⁴ (ver monografia, página 441).

Valproato de sódio é anticonvulsivante, usado como adjuvante ou agente alternativo ao lítio em doença bipolar²⁵. O Clinical Evidence categoriza como benefício definido a intervenção com valproato de sódio em mania²³ (ver monografia, página 1047).

Referências

- HAZELL, P. Depression in children. May go unnoticed and untreated. *BMJ*, London, v. 325, p. 229-230, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC112357/pdf/229.pdf>>.
- HAZELL, P.; O'CONNELL, D.; HEATHCOTE, D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Database of Systematic Reviews). In: *The Cochrane Library*, 2010 Issue 4. Art.No.CD 002317. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>.
- HAZELL, P. Depression in adolescents. *BMJ*, London, v. 335, p. 106-107, 2007. [Editorial].
- GOODYER, I.; DUBICKA, B.; WILKINSON, P. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomized controlled trial. *BMJ*, London, v. 335, n. 7611, p. 142, 2007. Disponível em: <<http://www.bmg.com/cgi/reprint/335/76/142>>.
- HOWARD, L. M.; HOFFBRAND, S.; HENSHAW, C. et al. Antidepressant prevention of postnatal depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
- HOFFBRAND, S.; HOWARD, L.; CRAWLEY, H. Antidepressant treatment for postnatal depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
- ANTIDÉPRESSEURS IRS et malformations congénitales. Doutes en particulier sur la paroxétine. *Rev Prescr.*, [S.l.], v. 26, n. 273, p. 430-431, 2006.
- MYNORS-WALLIS, L. M.; GATH, D. H. et al. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ*, London, v. 320, p. 26-30, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27250/pdf/26.pdf>>.
- WANNMACHER, L. Fármacos usados nos distúrbios afetivos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 587-604.
- WANNMACHER, L. Depressão maior: da descoberta a solução. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, v. 1, n. 5, 2004.
- ARROLL, B.; MACGILLIVRAY, S.; OGSTON, S. et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann. Fam. Med.*, v. 3, n. 5, p. 449-456, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1466912/pdf0030449.pdf>>.

12. MACGILLIVRAY, S.; ARROLL, B.; HATCHER, S. et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, London, v. 326, n. 7397, p. 1014-1017, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC154760/pdf/1014.pdf>>.
13. KECK PE, J. R.; MCELROY, S. L. Redefining mood stabilization. *J. Affect. Disord.*, [S.l.], v. 73, p. 163-169, 2003.
14. GUAIANA, G.; BARBUI, C.; HOTOPF, M. Amitriptyline for depression (Cochrane Database of Systematic Reviews). In: *The Cochrane Library*, 2010 Issue 4. Art. No.CD004186. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>.
15. DUSSELDORP, E.; SPINHOVEN, P.; BAKKER, A. et al. van Dyck R, Which panic disorder patients benefit from which treatment: cognitive therapy or antidepressants? *Psychother, Psychosom.*, [S.l.], v. 76, n. 3, p. 154-161, 2007.
16. SIMPSON, H. B.; HUPPERT, J. D.; PETKOVA, E. et al. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatr.*, [S.l.], v. 67, n. 2, p. 269-276, 2006.
17. REYNOLDS, C. F. 3rd.; FRANK, E.; PEREL, J. M. et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. A randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA*, London, v. 281, n. 1, 39-45 1999. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/281/1/39>.
18. CIPRIANI, A.; BRAMBILLA, P.; FURUKAWA, T. A. et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression (Cochrane Database of Systematic Reviews). In: *The Cochrane Library*, 2010. Issue 4. Art.No.CD004185. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=PT>>.
19. MCKENZIE, M. S.; MCFARLAND, B. H. Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoevidemio. Drug Saf.*, [S.l.], v. 16, n. 5, p. 513-523, 2007.
20. MAJ, M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord.*, [S.l.], v. 53, p. 180-188, 2003.
21. BURGESS, S. A.; GEDDES, J.; HAWTON, K. E. et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Database of Systematic Reviews). In: *The Cochrane Library*, 2010. Issue 4. Art.No.CD003013. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>.
22. 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.
23. GEDDES, J.; BRIESS, D. Bipolar Disorder. *BMJ Clin. Evid.* [Web publication]. London, 01 Aug 2007 (Based on July 2006 search).
24. TONDO, L.; HENNEN, J.; BALDESSARINI, R. J. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long term treatments. *Acta Psychiatr. Scand.*, [S.l.], v. 108, n. 1, p. 4-14, 2003.
25. MACRITCHIE, K.; GEDDES, J.; SCOTT, J. et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder (Cochrane Database of Systematic Reviews). In: *The Cochrane Library*, 2010 Issue 4. Art. No.CD004052. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>.

13.3 Medicamentos utilizados na doença de Parkinson

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 nigroestriais. Com isso, há redução de modulação pela dopamina estriatal e, consequentemente, exacerbação da modulação colinérgica, indutora das alterações motoras.

Há duas estratégias terapêuticas possíveis. Aumentar a estimulação dopaminérgica, conseguida, por exemplo com agonistas dopaminérgicos diretos ou

com precursor de dopamina, como a **levodopa**, ou reduzir a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, restabelecendo o equilíbrio dos neurotransmissores.

Esta segunda forma de tratamento era antes feita com fármacos antimuscarínicos, como biperideno, que se opõem ao excesso de efeitos colinérgicos centrais. Anticolinérgicos possuem eficácia comprovada no controle do tremor em repouso quando comparados ao placebo, mas não controlam outros sintomas, como rigidez e bradicinesia^{1,2}. É frequente a ocorrência de efeitos adversos inaceitáveis, como falha de registro de memória de curto prazo, confusão mental aguda, alucinações e psicoses, exacerbação de disfunção de lóbulo frontal, xerostomia, transtorno urinário e obstipação intestinal. Além disso, causam efeito rebote com marcada deterioração do parkinsonismo (crise colinérgica) decorrente da retirada abrupta desses agentes¹⁻⁴. Eles não são recomendados a pacientes com mais de 65 anos – faixa etária na qual se concentra a maior prevalência da doença – além de precipitar psicoses em pacientes com Parkinson avançado³. Poderiam ser utilizados em pacientes jovens, com cognição intacta e cujo sintoma predominante seja o tremor de repouso^{1,3,5}, mas o tratamento não evita a progressão da doença.

Para tratamento, a escolha mais adequada deve considerar estágio da doença, sintomas presentes, idade do paciente, outros medicamentos em uso e efeitos adversos em potência do fármaco a ser selecionado, bem como a decisão de usar monoterapia ou fármacos em associação⁶. O tratamento é sintomático e não deve ser iniciado a não ser quando as manifestações prejudicam de modo significativo as atividades diárias⁷.

A neuroproteção, evitando a progressão da doença, seria uma meta desejada, mas ainda não evidenciada com nenhum antiparkinsoniano de uso corrente ou outros fármacos testados⁶.

Sintomas que se assemelham à doença de Parkinson aparecem em outros distúrbios neurológicos que não respondem aos antiparkinsonianos. Antipsicóticos, por exemplo, induzem alterações motoras símeis às do Parkinson idiopático.

Levodopa + carbidopa e **levodopa + benserazida** são associações sinérgicas. **Levodopa** é precursor de dopamina central e periférica. Na periferia, a conversão é feita pela dopadescarboxilase 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 levodopa produz benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduz a mortalidade associada à Síndrome de Parkinson e é considerado o fármaco mais eficaz no controle dos sintomas dessa doença, especialmente rigidez e bradicinesia (ver monografia, página 808).

O maior problema no tratamento com levodopa consiste no aparecimento de flutuações motoras e discinesias associadas ao uso prolongado. Pacientes mais jovens são mais vulneráveis ao aparecimento desses sintomas⁸. No início da doença os pacientes experimentam ação sustentada da levodopa, contudo, com o passar do tempo, a duração da resposta após cada dose diminui, resultando em períodos sem cobertura terapêutica (fenômeno *wearing off*). Pacientes com doença avançada também podem sofrer interrupções súbitas da atividade terapêutica da levodopa (fenômeno *on-off*). As flutuações motoras podem não ter previsão e causam incapacidade.

Uma das possibilidades de manejo consiste em fracionar as doses de levodopa com maior número de administrações diárias^{9,10}, favorecendo apresentações de levodopa + inibidor da dopadescarboxilase em doses baixas, que são úteis na terapia inicial e nas fases avançadas da doença. Nos poucos estudos comparados entre os dois inibidores da dopadescarboxilase periférica disponíveis, não foram

observadas diferenças clínicas significantes^{11,12} e as diretrizes de tratamento não fazem distinção entre o inibidor da dopa-descarboxilase a ser empregado^{1, 10, 13}. Assim, a associação escolhida deve privilegiar a dose e não o inibidor da dopa-descarboxilase presente na formulação.

Recentemente, os agonistas dopaminérgicos têm sido utilizados como monoterapia na doença de Parkinson inicial; no entanto, revisão recente mostrou que, comparados a levodopa, são efetivos em reduzir as complicações motoras, mas com aumento de efeitos adversos e menor controle dos sintomas motores^{9, 14, 15}.

Existem 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 comorbidades pode também determinar a seleção inicial. Havendo deficiência cognitiva, levodopa torna-se a primeira escolha^{8, 16}.

Referências

1. FUNG, V. S. C. et al. Drugs for Parkinson's disease. *Aust Prescr*, v. 24, n. 4, p. 92-95, 2001. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/24/4>>.
2. KATZENSCHLAGER, R. C.; COSTA, I. et al. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease (Cochrane Database of Systematic Reviews). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010. Art. No. CD 003735. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>>.
3. LEVINE, C. B. et al. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature. *Evid. Rep. Technol. Assess.*, v. 57, p. 1-4, 2003.
4. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS. *Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians, 2006. Disponível em: <<http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?dic-id=9628>>.
5. SCHRAG, A. et al. Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov. Disord.*, v. 14, n.2, p. 252-255, 1999.
6. RIEDER, C. R. M.; ROTTA, F. T. Antiparkinsonianos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 554-63.
7. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British National Formulary*. Drugs used in parkinsonism and related disorders. 59th.ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2010.
8. KOLLER, W. C. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*, v. 58, n.4, Suppl. 1, p. S79-S86, 2002.
9. HORSTINK, M.; TOLOSA, E.; BONUCCELLI, U. et al. European Federation of Neurological Societies, Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, v. 13, n. 11, p. 1170-1185, 2006.
10. MILANOV, I. A cross-over clinical and electromyographic assessment of treatment for parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.*, v. 8, n. 1, p. 67-73, 2001.
11. HADDAD, P. M.; DURSUN, S. M. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum. Psychopharmacol.*, v. 23, Suppl. 1, p. 15-26, 2008.
12. KULIZEVSKY, J.; OTERMIN, P. Antipsicóticos y efectos extrapiramidales. *Neurología*, v. 18, n. 5, p. 262-268, 2003.
13. MARDER, S. R. et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatr.*, v. 16, n. 8, p. 1334-1349, 2004. Disponível em: <<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/161/8/133>>

14. STOWE, R. L.; IVES, N. J.; CLARKE, C. et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No: CD006564. DOI: 10.1002/14651858.CD006564.pub2. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>.
15. CLARKE, C. E.; MOORE, A. P. Neurological disorders: Parkinson's disease. *BMJ Clin Evid*. Web publication 01 Aug 2007. (Based on November 2006 search).
16. MIYASAKI, J. M.; MARTIN, W.; SUCHOWERSKY, O. 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*, v. 58, n.1, p. 11-17, 2002.

13.4 Antipsicóticos e adjuvantes

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), em intervalos com variedade de períodos de tempo. O tratamento é feito com antipsicóticos, que não diferem muito em sua atividade antipsicótica, mas diferem em seus efeitos adversos. Os antipsicóticos convencionais incluem as fenotiazinas, como a clorpromazina, que é mais adequada na fase aguda quando há necessidade de sedação, e as butirofenonas, como o haloperidol, usado no tratamento da fase aguda, quando predominam os sintomas produtivos, e na fase de manutenção. Revisão sistemática (n=794) mostrou que a clorpromazina é responsável por mais hipotensão e o haloperidol por mais distúrbios de movimentos¹. 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 estímulo)^{2,3}.

Como os antipsicóticos convencionais induzem importantes efeitos adversos, novos fármacos – antipsicóticos atípicos – foram introduzidos, tais como a risperidona². Este pretende aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida, com o mínimo de efeitos adversos. Meta-análise de 52 ensaios clínicos randomizados, com um total de 12.649 pacientes esquizofrênicos, comparou antipsicóticos convencionais a antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, demonstrando eficácia e segurança similares entre eles⁴. Assim, o tratamento da esquizofrenia aguda deve ser feito preferentemente com emprego de antipsicóticos tradicionais, reservando os atípicos para situações especiais, em que haja sintomas negativos ou refratariedade ou intolerância ao tratamento convencional^{3,5}. A manutenção do tratamento deve ser feita com a menor dose possível. A preparação de depósito do haloperidol para uso intramuscular pode ser usada na manutenção de pacientes nos quais a adesão ao tratamento oral não é possível. No tratamento de manutenção, antipsicóticos atípicos foram menos testados, pois a maioria dos estudos avalia seus efeitos durante poucas semanas⁵. A redução rápida deve ser evitada. A retirada deve ser gradual e requer acompanhamento para evitar recaída.

No tratamento prolongado, a falta de adesão compromete os resultados terapêuticos. Esse aspecto pode ser melhorado com intervenções de comportamento e psicoeducacionais². O uso dos antipsicóticos por pelo menos seis meses após um surto agudo reduz o risco de recaídas em comparação a não tratamento². Na seleção da terapia deve-se cotejar os benefícios e os riscos do tratamento continuado de antipsicóticos e considerar seu custo, que é maior com os antipsicóticos atípicos⁶. Os efeitos adversos dos antipsicóticos são comuns no tratamento de longo prazo merecendo atenção a hipotensão, a síndrome neuroleptica maligna e a depressão da medula óssea. Os sintomas extrapiramidais dependem, além da substância usada e da dose administrada, da susceptibilidade

individual do paciente. Seu controle consiste na redução e/ou na administração de biperideno ou retirada do antipsicótico.

Clorpromazina, entre as fenotiazinas, é o representante mais estudado, mas a eficácia dos congêneres é semelhante, sem prova de superioridade clínica relevante com nenhum deles³. Em revisão sistemática Cochrane⁷ de 50 estudos controlados por placebo, houve melhora dos sintomas avaliados por escala de impressão global em seis meses, mas apresentou muitos efeitos adversos, particularmente sedação, hipotensão e considerável ganho de peso. Clorpromazina tem indicação em surtos psicóticos e na agitação psicomotora em razão de seus efeitos sedativos. Para sedação de pacientes internados (em ventilação mecânica, em surtos psicóticos associados a doença grave), a clorpromazina atua mais rápida e eficazmente que haloperidol³. Revisão Cochrane⁸ de dez estudos demonstrou que pacientes controlados que receberam clorpromazina na fase aguda devem continuar o tratamento, pois a incidência de recidivas é menor do que naqueles que suspenderam o tratamento. Tendo moderados efeitos adversos, a clorpromazina permanece como um dos medicamentos mais prescritos para a esquizofrenia (ver monografia, página 532).

Haloperidol, uma butirofenona, tem demonstrando eficácia na redução de recaídas. Embora possa ser usado em surtos agudos, de preferência é empregado em tratamento de manutenção quando se mostra eficaz, embora apresentando efeitos extrapiramidais⁹. Revisão sistemática¹⁰ 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 razão 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 aceitam o tratamento. Revisão sistemática¹¹ 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 (ver monografia, página 748).

Biperideno, um agente anticolinérgico, por ter ação predominantemente central, o que evita efeitos adversos periféricos, é o fármaco de escolha para contornar os efeitos extrapiramidais dos antipsicóticos, em pacientes abaixo de 65 anos, inclusive a distonia aguda (não deve ser usado quando existem sintomas relacionados ao uso prolongado como a discinesia tardia)^{12, 13, 14} (ver monografia, página 516).

Risperidona, antipsicótico atípico, pode ser usada quando há resistência ou intolerância aos antipsicóticos típicos. Apresenta menos efeitos sedativos e extrapiramidais quando utilizada em doses baixas, usualmente as terapêuticas, mas há descrição de síndrome neuroléptica maligna com seu uso, além de maior ganho de peso^{4, 5, 15} (ver monografia, página 929).

Referências

1. LEUCHT, C.; KITZMANTEL, M.; CHUA, L. et al. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2010, Issue 4, Art. no. CD004278. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>
2. NADEEM, Z.; MCINTOSH, A.; LAWRIE, S. Schizophrenia. *Evid. Based Mental Health*, London, v. 7, p. 2-3, 2004.
3. MOREIRA, L. B.; COSTA, A. F.; FUCHS, F. D. Antipsicóticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 577-586.

4. GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*, London, v. 321, p. 1371-1376, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih/pmc/articles/PMC27538/pdf/1371.pdf>>
5. WANNMACHER, L. Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? In: *OPAS. Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*, Brasília, v.1, n. 12, 2004. <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_APS_1104.pdf>
6. DAVIS, J. M. The Choice of drugs for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 354, n. 5, p. 518-520, 2006. [Editorial]
7. ADAMS, C. E.; AWAD, G.; RATHBONE, J. Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database os Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2010, Issue 4, Art no. CD000284. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>
8. ALMERIE, M. Q.; ALKHATEEB, H.; ESSALI, A. et al. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. Cochrane Database os Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2010, Issue 4, Art no. CD006329. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>
9. DONNELLY, L.; WARAICH, P. S.; ADAMS, C. E. et al. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. Cochrane Database os Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2010, Issue 4, Art no. CD001951. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>
10. ITVING, C. B.; ADAMS, C. E.; LAWRIE, S. M. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database os Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2010, Issue 4, Art no. CD003082. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>
11. QURAISHI, S.; DAVID, A.; BRASIL, M. A. et al. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. Cochrane Database os Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2010, Issue 4, Art no. CD001361. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>
12. HORSTINK, M. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2006 Nov; 13(11): 1170-1185.
13. BURGIONE, K. et al. The use of antiparkinsonian agents in the management of drug-induced extrapyramidal symptoms. *Curr. Pharm. Des.* v. 10, N. 18, p. 2239-2248, 2004.
14. Klasco R. K. Extrapyramidal symptoms: drug therapy (Drug Consults). In: Klasco, R. K. (Ed). *DRUGDEX® System*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX. 2007. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 18 maio 2008
15. HUNTER, R. H.; KENNEDY, E.; SONG, F. et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database os Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2010, Issue 4, Art no. CD000440. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>

13.5 Ansiolíticos e hipnosedativos

A ansiedade não é primariamente doença ou sintoma de doença, mas sim uma emoção indispensável ao desempenho adequado do ser humano. Algumas vezes, no entanto, atinge graus doentios, prejudicando esse mesmo desempenho e provocando sofrimento de tal intensidade que exige intervenção terapêutica¹.

Atualmente a ansiedade caracterizada como doença apresenta-se como clínicas que respondem de forma diversa aos ansiolíticos. O correto diagnóstico da alteração, o conhecimento de seu curso natural e a identificação de sua resposta a um fármaco específico são necessários à terapia. Para manejo da ansiedade existem tratamentos não-farmacológicos (psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental) e medicamentos. Os principais fármacos utilizados contemporaneamente no tratamento da ansiedade incluem benzodiazepínicos, buspirona,

antidepressivos, inibidores da monoamina oxidase (MAO) e bloqueadores beta-adrenérgicos.

Todos os derivados benzodiazepínicos têm propriedades farmacológicas semelhantes. Não existem dados que mostrem superioridade de nenhum deles como ansiolítico.

Atualmente, em muitos dos distúrbios de ansiedade, dá-se preferência aos antidepressivos como **clomipramina**. Considerando os riscos do uso prolongado, ainda que menores, benzodiazepínicos deixaram de ser primeira escolha no tratamento de longo prazo do transtorno de ansiedade generalizada² e vêm sendo progressivamente substituídos por antidepressivos, explorando-se ainda os efeitos dos primeiros sobresintomas somáticos, em particular no início do tratamento^{2,3}.

Benzodiazepínicos estão indicados em reações agudas de estresse, embora não existam estudos satisfatórios a respeito, provavelmente em razão da alta incidência de resolução espontânea desses casos. Protocolos para avaliar efetividade e segurança de benzodiazepínicos no transtorno do pânico e no estresse pós-traumático ainda estão em análise⁴. No distúrbio obsessivo-compulsivo, **clomipramina** mostrou-se eficaz.

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 variedade de causas¹.

A insônia pode ser primária (sem causa definida) ou secundária a problemas orgânicos ou psicológicos. Classifica-se em temporária ou transitória (por exemplo, em resposta à alteração do ritmo diurno após viagens aéreas intercontinentais) ou crônica⁵.

A insônia crônica, sem uma síndrome psiquiátrica definida associada, deve ser tratada sem uso de fármacos. Em insônias secundária a alguma condição física, ou ao uso de determinadas substâncias ou a algum transtorno psiquiátrico, o tratamento deve se dirigir à correção da causa primária do distúrbio do sono.

A insônia transitória constitui-se na única indicação bem comprovada de hipnóticos. Durante longo tempo utilizaram-se barbitúricos, hidrato de cloral e meprobamato como hipnóticos. Foram posteriormente substituídos por benzodiazepínicos porque apresentam maior índice terapêutico e menor possibilidade de induzir tolerância e dependência física. Meta-análise, 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* placebo⁶. 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 no terror noturno e no sonambulismo. Embora diferentes benzodiazepínicos – **diazepam**, estazolam, flurazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam, triazolam e outros – sejam apresentados como agentes hipnóticos específicos, todos são semelhantes com relação ao efeito sedativo. As principais diferenças entre eles, algumas vezes oferecendo vantagens terapêuticas, são farmacocinéticas. Quanto à avaliação econômica, ela é limitada nessa área. Contemporaneamente, a única diferença é o custo de cada produto farmacêutico.

Diazepam é o protótipo dos benzodiazepínicos, apresentando eficácia como ansiolítico e hipnossedativo similar à dos demais representantes do grupo. É indicado na ansiedade generalizada e na insônia transitória, mas deve ser administrado por tempo curto, para evitar dependência física e síndrome de abstinência. Por sua longa ação, acarreta sedação diurna quando usado como

hipnótico⁷. Em idosos, deve ser administrado em baixas doses, com acompanhamento de efeitos adversos. Um estudo informa que responderia por cerca de 50% das prescrições de psicoativos no país, sugerindo que as possibilidades de sobreprescrição ou de uso abusivo são maiores que as de não adesão à terapêutica⁸ (ver monografia, página 628).

Clomipramina é antidepressivo tricíclico, considerado segunda escolha no tratamento do transtorno do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo e ansiedade generalizada por causa da maior incidência de efeitos adversos em comparação com novos antidepressivos³ (ver monografia, página 529).

Referências

1. GUIMARÃES, F. S. Hipnóticos e ansiolíticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 564-576.
2. 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. p. 111-23.
3. BANDELOW, B.; ZOHAR, J.; HOLLANDER, E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – First Revision. *World J. Biol. Psychiatr.*, v. 9, n. 4, p. 248-312, 2008.
4. IPSE, J.C.; SEEDAT, S.; STEIN, D. J. Pharmacotherapy for prevention of post-traumatic stress disorder (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2010. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>.
5. WANNMACHER, L. Como manejar a insônia em idosos: riscos e benefícios. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, v.4, n.5, 2007.
6. HOLBROOK, A. M.; CROWTHER, R.; LOTTER, A. et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ.*, v. 162, n. 2, p.225-233, 2000. Disponível em: <<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/162/2/225>>.
7. WOLKOVE, N.; ELKHOLY, O.; BALTZAN, M. et al. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. *CMAJ.*, v. 176, n. 10, p. 1449-1454, 2007. Disponível em: <<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/176/10/1449>>.
8. ANDRADE, M. F.; ANDRADE, R. C. G.; SANTOS, V. Prescrições de psicotrópicos: avaliação de informações contidas em receitas e notificações. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 471-479, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n4/v40n4a04.pdf>>.

**MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O
SISTEMA CARDIOVASCULAR E RENAL**

14 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR E RENAL

14.1 Medicamentos utilizados insuficiência cardíaca

Rosa Martins

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada como síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que causa inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas e tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de repleção cardíaca. O mecanismo fisiopatológico responsável pelos sinais e sintomas clínicos pode ser decorrente da disfunção sistólica (60% dos casos está associada à disfunção ventricular esquerda sistólica), diastólica (40% à disfunção diastólica, relacionada ao aumento da esperança de vida da população) ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos¹.

A IC é uma complicação comum em pacientes com doença cardiovascular e pode ser considerada como problema epidêmico em progressão. A IC é a causa mais frequente de internação por doença cardiovascular¹.

A principal etiologia da IC no Brasil é a cardiopatia isquêmica crônica associada a hipertensão arterial. Em determinadas regiões geográficas do país, com situação socioeconômica precária, encontram-se formas de IC associadas a doença de chagas, endomiocardiopatia e a cardiopatia valvar reumática crônica¹.

A IC crônica é classificada de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente:

- Classe I – ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais.
- Classe II – sintomas desencadeados por atividades cotidianas.
- Classe III – sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços.
- Classe IV – sintomas em repouso.

A IC aguda é classificada de acordo com a condição clínica apresentada pelo paciente²:

- IC aguda com pressão arterial elevada: pressão arterial elevada, com sintomas que aparecem rapidamente.
- IC aguda com pressão arterial normal: pressão arterial normal, com história prévia de piora dos sintomas de IC crônica.
- IC aguda com pressão arterial baixa: sinais e sintomas de hipoperfusão tecidual, pressão arterial baixa ou choque cardiogênico.

A prevenção da IC consiste no controle dos fatores de risco e a prevenção da agudização ou complicação da doença instalada e está baseada no cumprimento de medidas não farmacológicas e farmacológicas.

O propósito do tratamento tanto farmacológico quanto não farmacológico é a diminuição dos sinais e sintomas, melhoria da qualidade de vida e aumento da sobrevida do paciente³. O tratamento não farmacológico é parte integrante e indispensável do controle da IC e consiste na adoção de medidas que preservem e melhorem a capacidade funcional do coração. A dieta deve ter restrição hídrica e de sal, além de balanceamento dos outros componentes. A carga e intensidade de exercício deve ser monitorada, incluindo a atividade sexual. O uso de tabaco, drogas ilícitas e álcool deve ser desencorajado. Deve-se ter atenção especial com o uso de medicamentos que possam desencadear sintomas de IC¹. O tratamento farmacológico é selecionado de acordo com a condição clínica e deve melhorar os sintomas e aumentar a sobrevida. Diferentes fármacos (inibidores da enzima

conversora da angiotensina II, bloqueadores de receptores de angiotensina, betabloqueadores adrenérgicos e digoxina) são utilizados e em alguns casos em associação para aumentar a efetividade e reduzir o risco de reação adversa a medicamentos. Alguns medicamentos ainda utilizados no tratamento de IC para melhora dos sintomas não aumentam a sobrevida: digitálicos e diuréticos. Vasodilatadores (particularmente inibidores da enzima conversora da angiotensina) e betabloqueadores adrenérgicos mostraram ser capazes de aumentar a sobrevida em diversos ensaios clínicos. A espironolactona, administrada em pacientes graves já em uso de outros tratamentos, reduz a mortalidade, mas aumenta o risco de hiperpotassemia. A redução de mortalidade induzida por qualquer tratamento em pacientes com insuficiência cardíaca por disfunção diastólica é desconhecida³.

A congestão sistêmica, a congestão pulmonar e os sintomas delas decorrente são os principais sinais de agudização da IC crônica ou de IC aguda “nova”. O edema agudo de pulmão é a apresentação clínica inicial de cerca de 8% a 12% dos pacientes com IC aguda e está associado a um pior prognóstico no hospital².

Diuréticos são utilizados para manter o equilíbrio hídrico, promovendo a natriurese, contribuindo para a manutenção e melhor controle do estado volêmico. A ação diurética é diretamente relacionada a dose utilizada, devendo-se iniciar com a menor dose e aumentar progressivamente de acordo com o estado de congestão e não devem ser usados como monoterapia¹. De acordo com revisão Cochrane⁴, o resultado combinado de estudos pequenos, e relativamente heterogêneos, fornece forte prova que os diuréticos aliviam os sintomas, reduzem os episódios de agudização e aumentam a capacidade ao exercício em paciente com IC crônica, mas ressaltam que existe fraca prova do efeito sobre a mortalidade. **Espironolactona** é usada geralmente em associação com medicamentos espoliadores de potássio, contrapondo-se a esta ação. Diferente dos outros diuréticos, a espironolactona diminui a mortalidade e deve ser usada em pacientes com IC classe funcional III/IV com potássio sérico inferior a 5,0 mEq/L³. **Furosemida** é usada, por via intravenosa, para reduzir a congestão em pacientes com edema agudo de pulmão e na forma oral em pacientes com IC classe funcional III/IV e filtração glomerular de até 5 mL/min. **Hidroclorotiazida** tem ação natriurética modesta em relação a furosemida, devendo ser utilizada em paciente com IC classe funcional II e filtração glomerular superior a 30 mL/min (ver monografia, página 665, página 732 e página 759).

Enalapril melhora os sintomas em pacientes com IC de qualquer classe funcional e diminui a mortalidade, devendo ser precocemente administrado, a fim de alterar progressão de doença e prevenir eventos isquêmicos^{1,3}. Em pacientes com IC aguda já em uso de IECA estes devem se mantidos, mas se o paciente ainda não estiver em uso, o medicamento deve ser iniciado 48 horas após o equilíbrio do quadro clínico². Dentre os IECA, enalapril foi escolhido pela comodidade posológica, pois apresenta maior meia-vida do que captopril, permitindo maior espaçamento entre as doses (ver monografia, página 824).

Losartana, como o enalapril, melhora os sintomas e diminui a mortalidade em paciente com IC de qualquer classe funcional. Entretanto, seu uso é restrito a pacientes com intolerância ao IECA¹⁻³. O uso combinado ao IECA na tentativa de interromper duas vias do sistema renina-angiotensina não tem comprovação científica de eficácia até o momento, e há tendência a aumentar a mortalidade^{2,3} (ver monografia, página 820).

Digoxina tem efeito inotrópico positivo por meio da inibição da enzima sódio-potássio ATPase que fornece energia para a bomba de sódio, além disso, aumenta o tônus parassimpático, diminui a frequência sinusal, prolonga a condução atrioventricular e melhora a perfusão renal (favorece excreção de sódio e água)³. Atualmente tem uso restrito na IC aguda acompanhada de fibrilação

atrial e com fração de ejeção inferior a 45%, pois, como os diuréticos, aliviam os sintomas e reduzem internação, mas não aumentam a sobrevida. Outro fator restritivo ao uso da digoxina é a necessidade de monitoria sérica do fármaco e de potássio, em razão de estreita margem terapêutica e risco de cardiotoxicidade^{1,5} (ver monografia, página 642).

Carvedilol é um bloqueador de receptores alfa e beta adrenérgicos podendo ser usado nas classes funcionais II/III/IV da IC, em conjunto com IECA, digoxina e diuréticos³, e pode ainda ser usado como monoterapia¹. Em associação ou não, a dose inicial deve ser a menor possível, com aumento progressivo de acordo com a necessidade clínica. De maneira geral, os betabloqueadores favorecem o bloqueio de manifestações neuro-humorais da IC e têm efeito antiarrítmico. Adicionalmente, o carvedilol tem atividade vasodilatadora moderada, propriedades antioxidantes no endotélio e pode determinar um remodelamento reverso da função simpática nervosa cardíaca com o uso prolongado, acima de 3 meses¹. Neste sentido, propicia a melhora sintomática e reduz a mortalidade nestes pacientes. Nos episódios agudos de IC o carvedilol não deve ser descontinuado, a menos que haja contraindicação específica¹ e nos pacientes que ainda não o utilizam pode ser iniciado 2 a 3 dias antes da alta do hospital² (ver monografia, página 456).

Referências

1. BOCCHI, E. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 93, n. 1, supl.1, p. 1-71, 2009.
2. MONTERA, M. W. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 93, n. 3, Supl.3, p. 1-65, 2009.
3. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
4. FARIS, R. F. et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub1. 2010.
5. HOOD JR, W. B. et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD002901. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub1. 2010.

14.2 Medicamentos antiarrítmicos

Marcus Tolentino Silva

Compreendem um grupo diverso de medicamentos que afetam a condução de impulsos elétricos no coração. A maioria deles, como os betabloqueadores (propranolol e metoprolol) e a lidocaína, tem aplicações importantes associadas a sua propriedade antiarrítmica, ampliando seu espectro de aplicações clínicas¹.

Considerando a atividade eletrofisiológica, na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais encontram-se as seguintes classes de antiarrítmicos¹: classe Ib (lidocaína); classe Ic (propafenona); classe II (betabloqueadores); classe III (amiodarona); e classe IV (verapamil). A classe I inclui os medicamentos que interferem com a despolarização, sendo divididos conforme suas características adicionais. A classe Ib diminui a fase de repolarização e o intervalo QT, e aumenta o limite de fibrilação. A classe Ic prolonga os intervalos PR e QRS. A classe II reduz a frequência e contratilidade cardíacas, assim como diminui a condução de impulsos no sistema condutor cardíaco. A classe III diminui a fase de repolarização e prolonga a duração da ação potencial e o intervalo QT, pelo bloqueio dos canais de potássio. A classe IV inclui os bloqueadores dos canais

de cálcio que afetam as células marca-passo em que o fluxo de entrada desse íon é relativamente mais importante.

O efeito eletrofisiológico dos antiarrítmicos pode não estar relacionado à sua efetividade no tratamento de determinado tipo de arritmia em um paciente particular. Por isso, sugere-se a classificação com base no tecido cardíaco de ação do medicamento¹. Os fármacos que atuam no nodo sino-atrial incluem betabloqueadores e antiarrítmicos da classe IV. Os fármacos que atuam nos ventrículos incluem os antiarrítmicos da classe I e III. Os fármacos que atuam na arritmia atrial incluem os antiarrítmicos da classe Ic, da classe III e os betabloqueadores; os que atuam em alvos periféricos incluem os antiarrítmicos da classe III; e aqueles que atuam no nodo átrio-ventricular incluem antiarrítmicos da classe Ic, da classe IV e os betabloqueadores.

Amiodarona é fármaco com propriedades antiarrítmicas de classe III. É usada no controle da arritmia ventricular e supraventricular, assim como aquela relacionada à síndrome de Wolff-Parkinson-White¹. Meta-análise revela que o seu uso na insuficiência cardíaca está associado à redução de 20% a 25% da mortalidade. Entretanto, o fármaco também foi associado a um aumento de 120% a 124% de reações adversas (hipotensão e bradicardia)² (ver monografia, página 510).

Lidocaína é antiarrítmico de classe Ib usado no tratamento da arritmia ventricular, principalmente depois de enfarte do miocárdio¹. Provas revelam que a lidocaína reduz a fibrilação ventricular e pode aumentar a mortalidade. Por causa disso, o uso profilático no enfarte agudo do miocárdio não é recomendado³. Nos casos de taquicardia ventricular, a amiodarona propiciou maior sobrevida até o atendimento no hospital em comparação a lidocaína⁴ (ver monografia, página 565).

Metoprolol é betabloqueador cardiosseletivo, usado no manejo da hipertensão, angina, arritmia cardíaca, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca¹. Provas revelam que o medicamento é efetivo no controle da frequência ventricular no descanso e no exercício, assim como dos benefícios em potência de sua associação à digoxina⁵ (ver monografia, página 953).

Propafenona é antiarrítmico de classe Ic com alguma atividade inotrópica negativa e de bloqueio de beta-adrenoceptor. É usado no manejo da arritmia supraventricular e ventricular¹. Revisão sistemática de boa qualidade metodológica revela que é eficaz e seguro na redução da recorrência de fibrilação atrial⁶ (ver monografia, página 592).

Propranolol é betabloqueador não-cardiosseletivo, usado no manejo da hipertensão, angina, enfarte do miocárdio e arritmia cardíaca¹. Provas sugerem sua aplicação na prevenção da fibrilação atrial após ponte de artéria coronária, quando associado a amiodarona⁷ e no tratamento sintomático da síndrome da taquicardia postural ortostática⁸ (ver monografia, página 594).

Verapamil é fenilalquilamina bloqueadora de canal de cálcio e antiarrítmico de classe IV, usado no controle da arritmia supraventricular e no manejo da angina e hipertensão¹. Prova advinda de revisão sistemática revela que verapamil é efetivo no tratamento da arritmia supraventricular, apesar do risco de hipotensão⁹ (ver monografia, página 607).

Referências

1. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: The complete drug reference*. Electronic version. London: Pharmaceutical Press, 2009.
2. PIEPOLI, M.; VILLANI, G. Q.; PONIKOWSKI, P. et al. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.*, v. 66, n. 1, p. 1-10, 1998.

3. SADOWSKI, Z. P.; ALEXANDER, J. H.; SKRABUCHA, B. et al. Multicenter randomized trial and a systematic overview of lidocaine in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* v. 137, n.5, p. 792-798, 1999.
4. LANG, E. S.; AL RAISI, M. Ventricular tachyarrhythmias (out-of-hospital cardiac arrests). *Clin. Evid.* (Online). pii: 02162006, 2006.
5. McNAMARA, R. L.; TAMARIZ, L. J.; SEGAL, J. B. et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann. Intern. Med.*, v. 139, n. 12, p. 1018-1033, 2003.
6. LAFUENTE-LAFUENTE, C. et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst. Rev.*, n. 4, art. CD005049, 2007.
7. KOJURI, J. et al. Ability of amiodarone and propranolol alone or in combination to prevent post-coronary bypass atrial fibrillation. *Cardiovasc. Ther.*, v. 27, n. 4, p. 253-258, 2009.
8. RAJ, SR. et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*, v. 120, n. 9, p. 725-734, 2009.
9. HOLDGATE, A.; FOO, A. Adenosine *versus* intravenous calcium channel antagonists for the treatment of supraventricular tachycardia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, n. 4, CD005154, 2006.

14.3 Medicamentos usados em cardiopatia isquêmica

Marcus Tolentino Silva

A cardiopatia isquêmica é um transtorno da função cardíaca causado por fluxo sanguíneo insuficiente para o tecido muscular do coração. A diminuição do fluxo sanguíneo pode ser devida ao estreitamento das artérias coronárias (doença de artéria coronariana), à obstrução por um trombo (trombose coronariana), ou menos comumente, ao estreitamento difuso de arteríolas e outros vasos pequenos no coração. A interrupção grave do suprimento sanguíneo para o tecido miocárdico pode resultar em necrólise do músculo cardíaco (enfarte do miocárdio). O tratamento da cardiopatia isquêmica tem por objetivo reduzir os sintomas, melhorar a capacidade ao exercício físico, reduzir a frequência de exacerbações agudas e diminuir a mortalidade¹. A terapia inclui os seguintes grupos farmacológicos: antiagregante plaquetário (ácido acetilsalicílico), beta-bloqueadores (atenolol e propranolol), bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino e verapamil), inibidores da enzima conversora da angiotensina (enalapril), trombolíticos (estreptoquinase), reguladores da concentração de lipídios (fenofibrato e sinvastatina), anticoagulantes (heparina) e nitratos (isossorbida)². Adicionalmente, medidas como redução de peso, restrição do consumo de sal e a adequada atividade física devem ser introduzidas¹.

A agregação plaquetária é importante na hemostasia e também está envolvida na formação de trombo, principalmente na circulação arterial. Fármacos que reduzem a agregação plaquetária são usados para prevenir eventos tromboembólicos em pacientes que tiveram enfarte do miocárdio, acidente cerebral vascular isquêmico, ataque isquêmico transitório, angina não controlada e na prevenção primária de eventos trombolíticos em pacientes em risco. Adicionalmente, são usados na prevenção da reoclusão ou reestenose subsequente a procedimentos de angioplastia². **Ácido acetilsalicílico** atua pela inibição irreversível da ciclooxigenase 1 e na prevenção da síntese do tromboxano A₂². As melhores provas sugerem que, apesar do risco de hemorragia gastrointestinal, deve ser indicado para homens entre 45 a 79 anos para prevenção de enfarte do miocárdio, assim como para mulheres entre 55 a 79 anos para prevenção de acidente cerebral vascular isquêmico³ (ver monografia, página 369).

Betabloqueadores são fármacos antagonistas competidores de receptores beta-adrenérgicos, usados no manejo de distúrbios cardiovasculares como hipertensão, angina, arritmia cardíaca, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca². Revisão sistemática de boa qualidade metodológica revela que o uso prolongado de betabloqueadores em associação a inibidores da enzima conversora da angiotensina melhora sintomas de dispneia e prolonga o período de exercício, apesar de não ter efeito significativo no teste de caminhada de seis minutos ou na pressão parcial de oxigênio do sangue venoso⁴. **Atenolol** é betabloqueador cardiosseletivo relacionado à baixa atividade simpaticomimética e a propriedades de equilíbrio de membrana². Provas indicam que sua utilização como monofármaco no tratamento da angina não controlada apresenta melhor perfil de segurança do que o nifedipino, assim como da associação nifedipino + atenolol⁵. **Propranolol** é um betabloqueador não-cardiosseletivo com propriedades de equilíbrio de membrana e sem atividade simpaticomimética intrínseca². Ensaios clínicos de moderada qualidade metodológica revelam sua utilidade no tratamento da angina⁶ (ver monografias, página 411 e página 594).

O principal uso de bloqueadores dos canais de cálcio é no tratamento da angina e hipertensão, assim como em arritmias cardíacas. Seus principais efeitos incluem: dilatação das artérias coronárias e das artérias e arteríolas periféricas com pouco ou nenhum efeito no tônus venoso; ação inotrópica negativa; redução da frequência cardíaca; e diminuição da condução do nodo atrioventricular². **Anlodipino** é uma di-hidropiridina bloqueadora dos canais de cálcio com ação semelhante ao nifedipino. O uso do medicamento está associado a uma menor incidência de acidente cerebrovascular e enfarte do miocárdio do que outros anti-hipertensivos, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, ou placebo, conforme revelou revisão sistemática de boa qualidade metodológica⁷. **Verapamil** é uma fenilalquilamina bloqueadora dos canais de cálcio e um antiarrítmico. O fármaco induz vasodilatação coronária e periférica e inibe o espasmo arterial coronário². Comparado aos demais bloqueadores dos canais de cálcio, o verapamil é seguro e eficaz na proteção pós-enfarte na ausência de insuficiência cardíaca preexistente⁸ (ver monografias, página 424 e página 607).

Inibidores da enzima conversora da angiotensina são fármacos anti-hipertensivos que atuam como vasodilatadores e reduzem a resistência periférica. São usados no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca, assim como no pós-enfarte do miocárdio e na profilaxia de eventos cardiovasculares em pacientes com certos fatores de risco². **Enalapril** é o representante do grupo usado no tratamento primário da insuficiência cardíaca e em todos os estágios da insuficiência cardíaca crônica para prevenir a deterioração e progressão da doença cardíaca¹. Seu uso associado a um diurético no tratamento da insuficiência cardíaca requer precaução, por causa do risco de edema pulmonar de rebote². Grandes ensaios clínicos e meta-análise de estudos pequenos revelam que o uso do medicamento em pacientes sintomáticos com insuficiência cardíaca aumenta a sobrevida, reduz a admissão em hospital, melhora a função cardíaca e a qualidade de vida⁹ (ver monografia, página 824).

Trombolíticos são usados no tratamento de distúrbios tromboembólicos como enfarte do miocárdio, tromboembolismo de artéria periférica, tromboembolismo venoso e no acidente cerebrovascular encefálico. Também são usados na desobstrução de cânulas e cateteres². **Estreptoquinase** ajuda a restaurar a perfusão assim como alivia a isquemia cardíaca no manejo do enfarte do miocárdio. A estreptoquinase comparada a outros trombolíticos apresenta menor incidência de acidente cerebrovascular no uso inicial, apesar de maior risco de reações alérgicas, mostrado por revisão sistemática de boa qualidade metodológica¹⁰ (ver monografia, página 670).

Medicamentos reguladores da concentração de lipídios são usados no manejo da hiperlipidemia (ver também item 14.7) e para a redução do risco cardiovascular². **Fenofibrato** é derivado do ácido fibríco usado no tratamento das hiperlipidemias, que induz a redução da concentração de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), aumenta a concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e possui efeitos com variedade na concentração de lipoproteínas de densidade baixa (LDL). Revisão sistemática de boa qualidade metodológica revela o efeito de classe dos fibratos no perfil lipídico e em desfechos cardiovasculares; o fenofibrato está associado à importante redução da incidência de enfarte do miocárdio e deve ser usado como opção em pacientes que não têm tolerância ou são resistentes às estatinas, em pacientes com hipertrigliceridemia ou como adjuvante ao tratamento com estatina¹¹. **Sinvastatina** é o principal representante das estatinas e é o fármaco com maior efetividade na diminuição da concentração de lipídios, por meio da inibição da enzima responsável pela síntese do colesterol, aumentando a depuração do LDL sanguíneo e aumentando discretamente a concentração de HDL². Revisão sistemática de boa qualidade metodológica revela o efeito de classe das estatinas na prevenção primária e secundária de efeitos coronários, pois reduz a mortalidade associada a eventos cardiovasculares, assim como a incidência de enfarte do miocárdio fatal, enfarte do miocárdio não-fatal e acidente cerebrovascular não hemorrágico¹² (ver monografias, página 701 e página 938).

Anticoagulantes são usados no tratamento e profilaxia de distúrbios tromboembólicos. **Heparina** é um anticoagulante direto que inibe a coagulação sanguínea pelo aprimoramento da ação da antitrombina III que inibe a atividade dos fatores de coagulação. Revisão sistemática de boa qualidade metodológica revela que o seu uso é seguro e efetivo em comparação a outros tratamentos anticoagulantes, quando são considerados os desfechos hemorragia e morte¹³ (ver monografia, página 756).

Os nitratos são vasodilatadores periféricos e coronários usados no manejo da angina, insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio². Apesar de não haver provas provenientes de ensaios clínicos, existe consenso que o uso de nitrato, associado ou não a betabloqueador e/ou bloqueador dos canais de cálcio, é efetivo e seguro no tratamento dos sintomas da angina controlada e na qualidade de vida¹⁴. Há provas de que o uso de nitratos reduz mortalidade e melhora sintomas em casos de enfarte do miocárdio (com elevação do segmento ST) em pessoas que não receberam trombolíticos¹⁵. **Mono e dinitrato de isossorbida** são vasodilatadores com as propriedades gerais dos nitratos. A forma mononitrato (comprimido para administração oral e solução injetável) é metabólito ativo da forma dinitrato (comprimido sublingual)² indicado para crise anginosa. Além dos efeitos de classe já citados, existem provas provenientes de ensaios clínicos que sua associação com hidralazina pode melhorar a sobrevida e a percepção da qualidade de vida em pessoas com insuficiência cardíaca congestiva crônica¹⁶ (ver monografias, página 858 e página 645).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2006*. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
2. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: The complete drug reference*. Electronic version. London: Pharmaceutical Press, 2009.
3. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.*, v. 150, n. 6, p. 396-404, 2009.

4. ABDULLA, J.; KØBER, L.; CHRISTENSEN, E. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 8, n. 5, p. 522-531, 2006.
5. DARGIE, H. J.; FORD, I.; FOX, K. M. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.*, 17:104-112, 1996.
6. HUTCHISON, T. A.; SHAHAN, D. R. (Ed.). DRUGDEX® System. Greenwood Village: MICROMEDEX, 2010.
7. WANG, J. G.; LI, Y.; FRANKLIN, S. S. et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*, v. 50, n. 1, 181-188, 2007.
8. OPIE, L. H.; YUSUF, S.; KÜBLER, W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, v. 43, n. 2, p. 171-196, 2000.
9. MCMURRA, Y. J.; COHEN-SOLAL, A.; DIETZ, R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur. J. Heart Fail.*, v. 7, n. 5, p. 710-721, 2005.
10. BOLAND, A.; DUNDAR, Y.; BAGUST, A. et al. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, v. 7, n. 15, p. 1-136, 2003.
11. JUN, M.; FOOTE, C.; LV, J. et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, London, v. 375, n. 9729, p. 1875-1884, 2010.
12. WARD, S.; LLOYD JONES, M.; PANDOR, A. et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol. Assess.*, v. 11, n. 14, p.1-160, 2007.
13. VARDI, M.; ZITTAN, E.; BITTERMAN, H. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.*, v. 7, n. 4, art.CD006771, 2009.
14. O'TOOLE, L. Angina (chronic stable). *Clin. Evid.*, v. 10, p. 213, 2008.
15. WAKAI, A. Myocardial infarction (ST-elevation). *Clin. Evid.*, v. 1, p. 202, 2009.
16. MCKELVIE, R. Heart failure. *Clin. Evid.*, v. 2, p. 204, 2010.

14.4 Anti-hipertensivos

Rosa Martins

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a mais frequente doença cardiovascular e é problema relevante de saúde pública no Brasil e no mundo. A HAS é caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica (PAS) ou diastólica (PAD), ou ambas, a níveis que exigem adaptação do organismo, o que pode levar à lesão de órgão alvo¹. É considerada um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular (DCV)².

A hipertensão é o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) com prevalência estimada em 28%. Desde a década de 1980 as DCV, principalmente doença cerebrovascular e doença coronariana, se destacam como principais causas de morte no Brasil. Apesar disso, de 1983 a 2005 houve uma redução de 11,8% no índice de mortalidade³.

Os fatores de risco para HAS são: idade, gênero, etnia, fatores socioeconômicos, ingestão de sal, obesidade, uso de bebidas alcoólicas e sedentarismo².

Os limites da pressão arterial considerados normais são arbitrários, e na avaliação deve-se considerar também a presença de fatores de risco, lesão de órgão alvo e comorbidades. A classificação mais recente da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010) para maiores de 18 anos sem comorbidades, não é a diretriz que orienta os documentos oficiais do Ministério da Saúde¹. Já o sétimo relató-

rio do *Joint National Committee* (2003)⁴, elaborado nos EUA, propõe classificação simplificada, mas mais rigorosa (ver quadro abaixo) e é o que consta como recomendação do Ministério da Saúde, e consistente com revisão sistemática⁵. O fato é que, independente da classificação adotada, a pressão arterial deve ser controlada.

Quadro 1. Classificação da pressão arterial de acordo com valores de pressão arterial sistólica e diastólica.

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
Hipertensão		
Estágio 1	140-159	90-99
Estágio 2	≥ 160	≥ 100

Fonte: Brasil, 2006.

Programas de prevenção e controle da doença devem considerar os fatores de risco para HAS (prevenção primária) e DCV (prevenção primária e secundária).

O cuidado do paciente deve ser multiprofissional e o propósito do tratamento é a manutenção de níveis pressóricos controlados conforme as características do paciente⁵, e tem por finalidade a redução do risco de DCV, diminuir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos².

As medidas não farmacológicas devem ser estimuladas e têm por base a mudança do estilo de vida (controlar o peso, fazer exercícios, abandonar o tabagismo, melhorar o padrão alimentício, reduzir ingestão de sal e bebidas alcoólicas). São medidas eficazes na prevenção da doença, mas por dependerem de mudança no estilo de vida são pouco efetivas⁶. O tratamento farmacológico utiliza diversas classes de fármacos selecionadas de acordo com a necessidade de cada paciente (presença de comorbidades, lesão em órgãos alvo, história familiar, idade e gravidez) e característica do fármaco, tendo como meta a prevenção de DCV. Frequentemente, pela característica multifatorial da doença, o tratamento da HAS requer associação de dois ou mais anti-hipertensivos¹.

Complicações da HAS não controlada são doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades. A incidência destas complicações aumenta os custos médicos e socioeconômicos da doença².

Populações Especiais

Nos **negros**, a prevalência e a gravidade da hipertensão são maiores, o que pode estar relacionado a fatores étnicos e/ou socioeconômicos. Em nosso país predominam os **miscigenados**, que podem diferir dos negros quanto às características da hipertensão¹. Para esses pacientes, desde que não haja contraindicações, o uso de diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio é a opção mais racional^{4,7,8}.

No Brasil, estima-se que 65% dos **idosos** sejam hipertensos e é nesta faixa etária que prevalece a hipertensão sistólica isolada. Uma das limitações do tratamento da HAS nos idosos está relacionada com a disfunção gradativa e inespecífica dos órgãos. O que exige ajuste cuidadoso das doses dos medicamentos, redução gradativa da PA e acompanhamento adequado para identificação de reações adversas e interações farmacológicas^{1,2}. As classes de anti-hipertensivos recomendadas para esta população são os diuréticos tiazídicos, em baixas doses, IECA (enalapril), e bloqueadores de canais de cálcio^{4,8,9}.

Em **crianças e adolescentes**, a prevalência de HAS varia entre 2% e 13%. A verificação da PA é fortemente recomendada a partir dos 3 anos de idade, com

atenção especial àquelas crianças com fatores de risco¹. O cuidado para estes pacientes consiste em medidas não farmacológicas e, caso não haja controle, a avaliação para seleção da farmacoterapia é semelhante a do adulto⁴. É difícil tratar estes pacientes, pois há falta de apresentações apropriadas, e a intolerância às formas sólidas orais, própria de crianças e adolescentes, exige a manipulação de formulações extemporâneas líquidas para tornar possível a administração, o que nem sempre é viável nos sistemas de saúde.

O controle da HAS leve e moderada durante a **gravidez** ainda é controvertido. Além de não ser estabelecida clara diferença quanto a eficácia e segurança entre os anti-hipertensivos aprovados disponíveis para o tratamento da HAS na gravidez, a sua utilização não altera o risco em potência de pré-eclampsia¹⁰. Sendo assim, o tratamento da HAS leve na grávida deve ser focado em medidas não farmacológicas, já nas formas moderada e grave pode-se optar pelo tratamento usual recomendado para cada condição clínica específica, excluindo-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA) e antagonistas seletivos de receptores de angiotensina II (ARA II), em razão de efeitos teratogênicos em potência tão bem descritos⁶.

14.4.1 Diuréticos

Os diuréticos, especialmente os tiazídicos em baixas doses, são a primeira escolha para o tratamento da HAS na maioria dos pacientes¹¹.

Hidroclorotiazida é diurético tiazídico cujo principal sítio de ação é a porção inicial do túbulo distal, bloqueando o co-transporte dos íons sódio e cloreto. Tem se mostrado eficaz em reduzir o risco da doença arterial coronariana, da doença cerebrovascular, de evento cardiovascular total e da mortalidade¹¹. Pode ser usado em monoterapia ou em associação com outros anti-hipertensivos, preferentemente IECA e/ou betabloqueadores⁶ (ver monografia, página 759).

Espironolactona é antagonista de aldosterona e diurético poupador de potássio. Na hipertensão refratária ao tratamento, a administração de 25 mg/dia de espironolactona em adição a outros três anti-hipertensivos em média determinou queda significativa da pressão arterial⁶. (ver itens 14.1 e 14.5, página 243 e página 255) (ver monografia, página 665).

14.4.2 Bloqueadores Adrenérgicos

Bloqueadores adrenérgicos atuam em receptores beta-adrenérgicos e alfa-adrenérgicos, pré e pós-sinápticos, reduzindo a pressão arterial primordialmente pela diminuição de débito cardíaco como consequência da redução do tônus simpático. Entre eles, os betabloqueadores têm sido os mais estudados. Seus vários mecanismos anti-hipertensivos envolvem diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Embora tenham conhecido perfil farmacológico, provas atualmente disponíveis não apontam o uso dos betabloqueadores como primeira escolha para o tratamento de HAS¹², por não se mostrarem eficazes em reduzir o risco da doença arterial coronariana e da mortalidade¹¹.

Atenolol é um dos betabloqueadores mais usados em HAS, em razão de sua seletividade por receptores beta-1 cardíacos, maior conveniência de esquema de administração e menor penetração no sistema nervoso central⁶. Deve-se evitar o uso como primeira escolha no tratamento de HAS, mas pode ser associado a diuréticos quando necessário¹². Não é recomendado para pacientes com mais de 60 anos, grávidas e aqueles que apresentam intervalo QT prolongado^{12, 13, 14} (ver monografia, página 411).

Metoprolol também é cardiosseletivo e restrito para HAS nas grávidas por oferecer menor risco fetal. Pode ser usado em associação com outros anti-hipertensivos quando necessário¹² (ver monografia, página 953).

Propranolol é betabloqueador não seletivo que foi mantido na Renome 2010 para tratamento de HAS em crianças; a solução oral de 1 mg/mL seria a formulação ideal, ainda não disponível no país até meado de 2010 (ver monografia, página 594).

Metildopa é um alfa-agonista, com ação central, que tem uso restrito para HAS na gravidez, mas parece prudente não empregar metildopa como anti-hipertensivo preferente para grávidas¹⁵, uma vez que a redução de risco de morte fetal não é menor que com outros fármacos e a incidência de efeitos adversos foi maior¹⁰ (ver monografia, página 841).

14.4.3 Bloqueadores de canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos são potentes vasodilatadores, provocando aumento reflexo da frequência cardíaca. Já os não diidropiridínicos têm atividade antiarrítmica, maior potência depressora da contratilidade miocárdica e não aumentam a frequência cardíaca. Provas disponíveis mostram que o uso desses fármacos, como monoterapia, reduz o risco de doença cerebrovascular e de evento cardiovascular total, mas não reduz o risco da doença arterial coronariana e da mortalidade. É possível o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio em associação com outros anti-hipertensivos¹¹.

Anlodipino, um diidropiridínico com ação vasodilatadora⁶, tem a vantagem de reduzir o risco de morbidade e mortalidade, quando comparado com outros do grupo, e permitir única dose ao dia (ver monografia, página 424).

Verapamil é um antagonista de cálcio não diidropiridínico com atividade vasodilatadora (coronariana) e antiarrítmica⁶. Pode ser usado com relativa segurança em paciente idoso e em pacientes da raça negra. Está indicado também em pacientes com HAS associado a cardiopatia isquêmica, enfarte agudo do miocárdio sem onda Q com função sistólica preservada² (ver monografia, página 607).

14.4.4 Vasodilatadores diretos

Os vasodilatadores diretos têm ação direta nos vasos, não são fármacos de primeira escolha, e o uso está restrito a HAS de difícil controle e na emergência hipertensiva.

Hidralazina é um vasodilatador direto usado apenas em hipertensão grave e refratária⁶, emergência hipertensiva e pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia (ver monografia, página 560).

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 monitoria de pressão arterial e eletrocardiograma. Nitroprusseto de sódio é o fármaco de eleição, por ter grande eficácia hipotensora e efeito controlado pela dose, a despeito de ser difícil administrá-lo⁶ (ver monografia, página 874).

14.4.5 Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) possuem ação hipotensora e não existe diferença significativa na redução da PA entre os IECA¹⁶. A escolha do fármaco a ser utilizado deve ter por base o perfil de reação adversa e comodidade de uso. Os IECA oferecem proteção renal e cardiovascular independente de seus efeitos sobre a pressão arterial sistólica. As provas disponíveis mostram que os IECA, como monoterapia, reduzem o risco de doença cerebrovascular, evento cardiovascular total, da doença arterial coronariana e da mortalidade. Quando comparados aos diuréticos tiazídicos como primeira

escolha para tratamento de HAS os resultados são parecidos, mas não são suficientes para substituir os diuréticos¹¹. Na hipertensão refratária ao tratamento com diuréticos é recomendado que se associe um IECA⁶.

Captopril não possui vantagens sobre outros IECA, devendo seu uso ficar restrito para tratamento inicial de urgências hipertensivas. A prática da administração sublingual do comprimido de captopril não é recomendada, pois suas características farmacocinéticas não permitem a absorção de doses ideais por essa via, devendo, portanto, ser deglutido⁶ (ver monografia, página 439).

Enalapril tem mostrado eficácia superior aos diuréticos na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes idosos¹⁷. Pode ser usado para o tratamento da hipertensão como fármaco de segunda linha em substituição a um fármaco ineficaz ou em associação com outros fármacos. Este fármaco tem melhor comodidade posológica sendo possível a administração de dose única diária⁶ (ver monografia, página 824).

14.4.6 Antagonistas de receptores de angiotensina II

Os antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA) têm ação vasodilatadora pelo bloqueio da angiotensina II⁶. A redução da PA pelos ARA é semelhante a dos IECA¹⁸; são considerados opção terapêutica para pacientes com intolerância aos IECA e podem ser usados em associação com outros anti-hipertensivos¹¹.

Losartana possui menos efeitos não renina-angiotensina associados (tosse e angioedema), melhora a perfusão renal e pode ser usada uma vez ao dia. Foi o ARA selecionado por apresentar maior número de produtores e menor custo de aquisição (ver monografia, página 820).

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
2. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. *V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial*. 2006. Disponível em: <http://www.cardiol.br/>. Acesso em: 5 jun. 2010.
3. AVEZUM, Á.; BRAGA, J.; SANTOS, I. et al. Cardiovascular disease in South America: current status and opportunities for prevention. *Heart*, v. 95, p.1475-1482, 2009.
4. THE SEVENTH Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*, Chicago, v. 289, n. 19, p. 2560-2572, 2003.
5. ARGUEDAS, J. A.; PEREZ, M. I.; WRIGHT, J. M. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub3.2010.
6. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
7. BREWSTER, L. L. M.; KLEIJNEN J.; VAN MONTFRANS, G. G. Effect of antihypertensive drugs on mortality, morbidity and blood pressure in blacks. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD005183. DOI: 10.1002/14651858.CD005183.pub1.2010.
8. EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION; EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, v. 21, n. 6, p. 1011-1053, 2003. (2007 up date). Disponível em: <http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10952&nbr=5732&ss=6&xl=999>.
9. MUSINI, V. M.; TEJANI, A. M.; BASSETT, K. et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD000028. DOI: 10.1002/14651858.CD000028.pub3
10. ABALOS, E.; DULEY, L.; STEYN, D. W. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of

- Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2. 2010.
11. WRIGHT, J. M.; MUSINI, V. M. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3. 2010.
 12. WIYSONGE, C.; SHEY, U.; BRADLEY, H. A. et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub1. 2010.
 13. CARLBERG, B.; SAMUELSSON, O.; LINDHOLM, L. H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*, London, v. 364, n. 9446, p. 1684-1689, 2004.
 14. KHAN, N.; MCALISTER, F. A. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*, v. 174, p. 1737-1742, 2006. Disponível em: <<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/174/12/1737>>.
 15. WANNMACHER, L. Manejo da hipertensão na gravidez: o pouco que se sabe. In: *OPAS. Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados*, Brasília, v. 1, n. 11, 2004.
 16. HERAN, B. S.; WONG, M. M. Y.; HERAN, I. K. et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD003823. DOI: 10.1002/14651858.CD003823.pub4. 2010.
 17. WING, L. M.; REID, C. M.; RYAN, P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 348, p. 583-592, 2003.
 18. HERAN, B. S.; WONG, M. M. Y.; HERAN, I. K. et al. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD003822. DOI: 10.1002/14651858.CD003822.pub4. 2010.

14.5 Diuréticos

Rosa Martins

Os diuréticos aumentam a excreção de água e eletrólitos, por isso são empregados em doenças edematosas ou congestão circulatória de origens renal, hepática, pulmonar ou cardíaca¹.

Hidroclorotiazida, protótipo dos diuréticos tiazídicos, é indicada, em baixas doses orais, como primeira escolha no tratamento de HAS². É usado como adjuvante no tratamento de insuficiência cardíaca crônica controlada, tendo a vantagem de efeito diurético moderado e possibilidade de uma administração diária³. Pode também ser empregada em hipercalcúria e em diabetes insípido⁴. Seu uso em HAS e IC já foi discutido (ver itens 14.1 e 14.4, página 243 e página 250) (ver monografia, página 759).

Furosemida é um diurético de alça com importante efeito diurético, independente da filtração glomerular⁴, que promove natriurese intensa, faz parte do tratamento conservador de insuficiência renal crônica e da IC³. É indicada como adjuvante no tratamento de edemas de qualquer causa⁵. Seu uso em IC já foi discutido (ver item 14.1, página 243 (ver monografia, página 732).

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 deste íon, com a vantagem adicional de incrementar o efeito diurético pela correção do hiperaldosteronismo secundário induzido pelo uso prolongado desses agentes⁴. Está indicada em situações em que há hiperaldosteronismo, como a ascite da cirrose, por exemplo, e em insuficiência cardíaca como agente poupador de potássio³. É tratamento de escolha para edema e ascite associados à cirrose hepática, uma vez que a administração periódica de espironolactona pode evitar ou diminuir a necessidade de paracentese. Tanto o uso do diurético quanto a paracentese de grande

volume melhoram significativamente a função respiratória em pacientes com ascite tensa, mas o diurético parece ser superior na melhoria da oxigenação⁶. Está indicada como adjuvante para o tratamento de IC e HAS, como discutido em outra seção (ver monografia, página 665).

Manitol é diurético osmótico, com indicações bem específicas e de uso em hospital. É usado para o tratamento de edema cerebral e pressão intraocular elevada. 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 intracraniana⁷ (ver monografia, página 829).

Referências

1. KLASCO, R. K. (Ed.). *Martindale: the extra pharmacopoeia (diuretics)*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX; 1974-2010. Available from: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/database/sites>. 2009>.
2. WRIGHT, J. M.; MUSINI, V. M. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub3. 2010.
3. FARIS, R. F.; FLATHER, M.; PURCELL, H.; POOLE-WILSON, P. A.; COATS, A. J. S. Diuretics for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub1. 2010.
4. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
5. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX drug evaluation (furosemide)*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2010. Available from: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/database/sites>. 2010a>.
6. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX drug evaluation (spironolactone)*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2010. Available from: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/database/sites>. 2010a>.
7. WAKAI, A.; ROBERTS, I. G.; SCHIERHOUT, G. Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD001049. DOI: 10.1002/14651858.CD001049.pub1. 2010.

14.6 Medicamentos usados no choque

Marcus Tolentino Silva

Choque é termo médico que se refere a uma condição nosológica que afeta subitamente o equilíbrio hemodinâmico, geralmente manifestada por insuficiência na perfusão ou oxigenação de órgãos vitais, como cérebro, coração e rins¹. O choque pode ser classificado como: cardiogênico (resultante da diminuição do débito cardíaco em cardiopatias); hipovolêmico (relacionado a perda sanguínea importante); e vasodilatador (também conhecido como anafilático, associado a reação alérgica ou a infecção bacteriana parenteral ou a dano no sistema nervoso que causa vasodilatação e queda da pressão arterial)². Além de focar a causa etiológica, a primeira linha de tratamento dos sintomas do choque consiste na administração intravenosa de fluidos. Em razão da complexidade da condição, as provas têm como base a tradição clínica e estudos de baixa qualidade metodológica e de pequeno tamanho de amostras³.

Dobutamina é fármaco simpaticomimético com efeito direto nos receptores beta-1-adrenérgicos, com ação inotrópica positiva no coração. É usada para aumentar a contratilidade do coração na insuficiência cardíaca aguda, no choque cardiogênico, no enfarte agudo do miocárdio e no choque séptico. Adicionalmente, sua atividade inotrópica pode ser útil durante cirurgia cardíaca e na

pressão positiva expiratória final⁴. Em caso de hipotensão, a dobutamina não deve ser usada como fármaco vasopressor de primeira linha⁵ (ver monografia, página 538).

Dopamina é catecolamina simpaticomimética com efeitos diretos (nos receptores beta-1-adrenérgicos do miocárdio) e indiretos (por estimulação alfa-adrenérgica e ação inotrópica). É usada na insuficiência cardíaca, como ocorre no choque cardiogênico e enfarte do miocárdio, assim como pode ser empregada na insuficiência renal, na cirurgia cardíaca e no choque séptico⁴. Apesar de não existirem diferenças significantes entre fármacos vasopressores, recomenda-se que a dobutamina seja a primeira escolha⁵ (ver monografia, página 540).

Norepinefrina (noradrenalina) é catecolamina simpaticomimética de ação direta em receptores alfa-adrenérgicos, em receptores beta-1-adrenérgicos e, em menor grau, em receptores beta-2-adrenérgicos. Sua atividade alfa-agonista adrenérgica induz vasoconstrição periférica, o que aumenta a pressão arterial sistólica e diastólica, acompanhada da diminuição reflexa da frequência cardíaca. Pode ser usada em situações de emergência de hipotensão, como o choque, assim como na parada cardíaca⁴. Apesar de não existir diferença estatisticamente significativa, quanto a mortalidade, quando este fármaco é comparado à dopamina, ensaio clínico de boa qualidade metodológica sugere que o risco de reações adversas é menor com o uso da norepinefrina⁶. Parecer da Renase (2010) recomenda o uso como primeira escolha em pacientes neonatos com sepse e acidose metabólica (ver monografia, página 753).

Epinefrina (adrenalina) apresenta ação simpaticomimética direta, e é um potente agonista de alfa e beta-adrenoreceptores. Os efeitos da epinefrina são do tipo dose-resposta e incluem: aumento da velocidade e força da contração cardíaca (baixas doses aumentam a pressão sistólica e reduzem a pressão diastólica e a resistência periférica, enquanto altas doses aumentam a pressão sistólica e diastólica e a resistência periférica); aumento da circulação sanguínea em músculos esqueléticos (que é reduzida em altas doses); redução da circulação sanguínea nos rins, mucosa e pele; relaxamento da musculatura lisa brônquica; hiperglicemia; e maior consumo de oxigênio pelos seus efeitos metabólicos⁴. Também é usado no manejo de reações alérgicas agudas e é indispensável em pacientes com anafilaxia e choque anafilático⁷ (ver monografia, página 549).

Referências

1. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. *Disease and Conditions Index: cardiogenic shock*. Bethesda: NHLBI, 2010. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/shock/shock_what.html>.
2. GAIESKI, D.; PARSONS, P. E.; WILSON, K. C. Shock in adults: types, presentation, and diagnostic approach. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2009. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>.
3. MÜLLNER, M.; URBANEK, B.; HAVEL, C. et al. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev.*, n. 3, art. CD003709, 2004.
4. SWEETMAN, S. (Ed.). *Martindale: The complete drug reference*. Electronic version. London: Pharmaceutical Press, 2009.
5. MENON, V.; HOCHMAN, J. S.; GERSH, B. J. et al. Prognosis and treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. In: BASOW, D.S. (Ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>.
6. DE BACKER, D.; BISTON, P.; DEVRIENDT, J. et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 362, n. 9, p. 779-789, 2010.

7. SHEIKH, A.; SHEHATA, Y. A.; BROWN, S. G. et al. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 8, n. 4, art. CD006312, 2008.

14.7 Hipolipemiantes

Rosa Martins

A dislipidemia consiste em distúrbio no metabolismo de lipídios, que pode resultar na alteração dos lipídios séricos com elevação do colesterol total (CT), elevação do colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein cholesterol* – LDL-C), elevação dos triglicerídeos (TG), e/ou diminuição do colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein cholesterol* – HDL-C)^{1, 2}. Estas alterações constituem fator de risco para aterosclerose e, consequentemente, para doença coronariana, principal causa de morte por DCV^{1, 3}. Desta forma, a identificação de indivíduos assintomáticos, mais predispostos a dislipidemia, é aspecto importante para prevenção e correta definição das metas terapêuticas⁴.

A prevalência de dislipidemia está relacionada ao aumento das DCV, existindo associação em potência com hábitos de vida (tabagismo, etilismo, sedentarismo e ingestão de alimentos ricos em gordura) e com algumas doenças (hipertensão, diabetes e obesidade)³. A causa de dislipidemia pode ser primária, definida geneticamente, e secundária, decorrente de interferência nas funções metabólicas por doença ou uso de medicamentos⁴.

A dislipidemia primária é classificada em: hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do LDL-C); hipertrigliceridemia isolada (elevação isolada dos TG); hiperlipidemia mista (elevação tanto do LDL-C quanto dos TG) e HDL-C baixo (redução de HDL-C associada ou não a elevação LDL-C e TG). De modo geral, os valores de referência aceitos como normais para as frações lipídicas são:

Quadro 1. Valores de referência aceitos como normais para as frações lipídicas.

FRAÇÃO LIPÍDICA	VALOR DE REFERÊNCIA PARA HOMENS	VALOR DE REFERÊNCIA PARA MULHERES
CT	*	*
LDL-C	< 160 mg/dL	< 160 mg/dL
TG	< 150 mg/dL	< 150 mg/dL
HDL-C	≥ 40 mg/dL	≥ 50 mg/dL

Adaptado de Sposito, 2007.

* depende da idade.

Estas metas são mais rigorosas de acordo com comorbidades e estratificação dos fatores de risco para doença coronariana. Outras frações lipídicas, como por exemplo VLDL, são avaliadas em situações específicas.

O controle mais rigoroso da concentração de lipídios implica na prevenção primária (definida no caso de pacientes com risco aumentado, mas sem prova clínica de DCV, como enfarte agudo do miocárdio, angina, doença cerebrovascular, doença vascular periférica e que não foi submetido a revascularização)¹; a prevenção secundária aplica-se a pacientes com eventos clínicos cardiovasculares preexistentes^{3, 5}. A abordagem do paciente com dislipidemia deve ser multiprofissional para manter o estímulo e auxiliar na adesão ao tratamento para atingir as metas desejadas³. A intenção do tratamento consiste em reduzir as frações lipídicas aos valores considerados normais, baseados nas características clínicas de cada paciente.

O tratamento deve ser implementado segundo a estratificação do risco para DCV de cada paciente definida pela equação de risco de Framingham^{1, 4}. Aos

pacientes assintomáticos e de baixo risco recomenda-se, inicialmente, apenas medidas não-farmacológicas com base na mudança do estilo de vida – re-educação alimentar com redução do consumo de gordura e aumento da ingestão de fibras, perda de peso, plano de atividade física e cessação do tabagismo². As medidas farmacológicas de prevenção primária e secundária de doença coronariana compreendem o uso de diferentes classes de agentes hipolipemiantes, entre elas as estatinas e os fibratos. Os hipolipemiantes devem ser empregados sempre que não houver resultado satisfatório com as medidas não farmacológicas, ou na impossibilidade de aguardar estes resultados por prioridade clínica. A escolha da classe terapêutica está condicionada ao tipo de dislipidemia presente e deve-se levar em conta seu benefício em desfechos primordiais (enfarte de miocárdio, angina sem controle, morte súbita e necessidade de revascularização miocárdica) nos pacientes com risco moderado a alto³.

As estatinas são inibidoras da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA) enzima que regula a velocidade de síntese do colesterol e é a primeira escolha para redução do LDL-C. Em prevenção primária e secundária da doença cardiovascular, as estatinas reduzem o risco de eventos coronarianos maiores, mortalidade cardiovascular e mortalidade total, sem aumentar mortalidade não-cardiovascular. Consequentemente, as estatinas devem ser consideradas rotineiramente em todos os pacientes com fator de risco para doença coronariana com ou sem alteração do LDL-C. Os demais fármacos hipolipemiantes são hoje considerados adjuvantes em casos resistentes ao controle lipídico somente com estatinas^{1, 2, 3, 5, 6}.

Os fibratos são escolha como monoterapia quando teores séricos de TG estão muito elevados, acompanhados de baixos teores de HDL-C^{3, 4}, condição comum nos pacientes com diabetes melito e síndrome metabólica. É opção terapêutica naqueles pacientes com doença coronariana instalada e dislipidemia aterogênica, ou podem ser usados em combinação com as estatinas nos pacientes com dislipidemia aterogênica e elevado LDL-C².

Sinvastatina possivelmente atua por meio de outros mecanismos tais como diminuição da inflamação vascular, melhora da função endotelial, redução da adesão plaquetária e da formação de trombos^{5, 6}. Está indicada no controle das frações lipídicas tendo capacidade de reduzir de 15% a 55% o LDL-C, em 7% a 30% o TG, e aumentar o HDL-C de 5% a 10%² (ver monografia, página 938).

Fenofibrato, um derivado do ácido fibríco, tem ação mais dirigida à redução dos TG. No entanto, além de reduzir em 10% a 30% os teores de TG, é capaz de aumentar os de HDL-C de 5% a 30%, sem alterar significativamente os de LDL-C^{2, 3, 7}. Os benefícios terapêuticos comprovados restringem seu uso como adjuvante à sinvastatina para o tratamento de dislipidemia e profilaxia primária e secundária de doença arterial coronariana de pacientes com diabetes melito tipo 2. A apresentação em cápsula de 67 mg seria desejável para início de tratamento e para pacientes com insuficiência renal (ver monografia, página 701).

Referências

1. FODOR, G. Primary prevention of CVD: treating dyslipidaemia. In: *BMJ Clinical Evidence*. Web publication. Mar 2007 (based on Jul 2010 search).
2. KLASCO, R. K. (Ed.). *DISEASEDEX™ general medicine clinical review: hyperlipidemia; dyslipidemia – chronic*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2010. 2010. Available from: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/database/sites.>>.
3. FLETCHER, B. et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation*, v. 112, p. 3184-3209, 2005. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/112/20/3184>>. Acesso em: 5 jul. 2010.

4. SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, Rio de Janeiro, v. 88, Supl. I, abril 2007.
5. WANNMACHER, L.; COSTA, A. F. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. OPAS. *Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados*, Brasília, v. 1, n. 10, 2004.
6. KLASCO, R. K. (Ed.). *Martindale: the extra pharmacopoeia (simvastatin)*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2010. 2009 Available from: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/database/sites>>.
7. KLASCO, R. K. (Ed.). *Martindale: the extra pharmacopoeia (fenofibrate)*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2010. Available from: <http://www.portaldapesquisa.com.br/database/sites>. 2009.

**MEDICAMENTOS QUE ATUAM
SOBRE O SANGUE**

15 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SANGUE

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

15.1 Antianêmicos

Ácido fólico e seus derivados são imprescindíveis para a síntese de ácidos nucleicos, aminoácidos, na divisão celular, no crescimento tecidual e na metilação de ADN. Seres humanos são dependentes das fontes da dieta ou de suplementos para o fornecimento deste elemento. Ingestão insuficiente de folato leva a redução de sua concentração no soro, com diminuição da concentração nos eritrócitos, aumento na concentração de homocisteína e alterações megaloblásticas na medula óssea e outros tecidos com células em divisão rápida. Durante a gravidez, o crescimento fetal causa um aumento no número total de células em rápida divisão, exigindo maior aporte de folato. Se a suplementação for insuficiente desenvolve-se anemia megaloblástica. A demanda de folato pode ser maior em mulheres com anemia falciforme e em áreas onde a malária é endêmica¹. Há muito o ácido fólico é usado combinado ao ferro durante a gravidez, mostrando-se efetivo para prevenir anemia e deficiência de ferro. Revisões Cochrane² confirmam a efetividade e melhoria nos teores de hemoglobina, sem que se demonstrasse vantagem na redução significativa de efeitos adversos na mãe e no feto, como baixo peso ao nascer, atraso no parto, nascimento pré-termo, infecção, hemorragia pós-parto³; também não foi possível demonstrar melhoria nos desfechos para a mãe e a criança². A ingestão recomendada é de 400 microgramas/dia. Essa dose foi revista em 1999, com a avaliação da biodisponibilidade de alimentos e folato sintético e a recomendação passou a ser de 450 microgramas (600 equivalentes de folato da dieta por dia = DFEs/d). Entretanto, o *Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine*, dos Estados Unidos, sugeriu que um aumento na ingestão de folato poderia retardar o diagnóstico da deficiência de vitamina B₁₂ ou até mesmo exacerbar seus efeitos neurológicos e psiquiátricos⁴. É preciso maior pesquisa nessa área¹. Não se pode ignorar a relação entre concentrações plasmáticas maternas de folato, a ingestão deste elemento, e hiper-homocisteinemia. Esta condição é associada à doença vaso-oclusiva. Revisão Cochrane⁵ concluiu que o suplemento de folato tem forte poder protetor contra defeitos do tubo neural e recomenda que mulheres cujos fetos ou filhos tenham tido defeito do tubo neural sejam avisadas do risco de ocorrência em gravidez subsequente e devam receber suplemento de folatos. O ácido fólico pode reduzir a atividade de anticonvulsivantes, por isso recomenda-se precaução quando houver necessidade do uso concomitante, especialmente em mulheres em idade de reprodução⁶. Uma das indicações terapêuticas do ácido fólico, a redução dos efeitos adversos de metotrexato, foi confirmada em revisão Cochrane⁷, sem que fosse possível determinar se há diferença entre ácido fólico ou folínico para essa indicação; porém, nesse caso, a melhor relação custo-efetividade do ácido folínico torna sua utilização preferente (ver monografia, página 372).

Eritropoietina é efetiva no tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a hemodiálise, corrigindo a anemia e melhorando a qualidade de vida, uma vez que abranda sintomas como falta de energia, transtorno respiratório, vertigem, angina, falta de apetite e redução da tolerância ao exercício. Revisão Cochrane⁸, que analisou a frequência da administração de eritropoietina humana recombinante em pacientes submetidos a hemodiálise, levou à conclusão de que não há diferença significativa da administração por via subcutânea uma vez por semana comparada ao esquema de três vezes por semana. Os autores consideram, ainda, ser necessário estudar o

custo da administração de eritropoietina uma vez por semana, pois este esquema requer incremento 12 U/kg por dose, e também levar em conta a preferência dos pacientes pelo esquema, o que determina melhor adesão ao tratamento. Da mesma forma, o tratamento com a eritropoietina recombinante em pacientes pré-dializados corrige a anemia, evita necessidade de transfusão, melhora a qualidade de vida e a capacidade de se exercitar. Embora revisão Cochrane⁹ tenha confirmado tais dados, não foi possível esclarecer os efeitos sobre a progressão da doença renal, o possível adiamento da instituição da hemodiálise ou a ocorrência de eventos adversos, o que não desabona os benefícios do tratamento. Há de se considerar também que o excesso de eritrócitos, decorrente do uso de eritropoietina, pode levar ao bloqueio de cateteres e outros acessos vasculares em pacientes em diálise, além de elevar a pressão arterial sistêmica. Revisão Cochrane¹⁰ encontrou que teores elevados de hemoglobina reduzem a possibilidade de uma pessoa apresentar convulsões, mas aumentam a pressão arterial. Meta-análise¹¹ concluiu que a decisão de atingir elevados teores de hemoglobina expõe os pacientes a maiores riscos de morte por enfarte do miocárdio, variação na pressão arterial sistêmica, trombose com ligação arteriovenosa e efeitos na massa ventricular esquerda (ver monografia, página 661).

Hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) é empregada no tratamento de anemia megaloblástica causada pela deficiência desta vitamina. No entanto, em razão do risco de efeitos adversos, não deve ser administrada sem que haja diagnóstico definido da deficiência. Revisão Cochrane¹², de estudos limitados, comparou a efetividade de vitamina B₁₂ no tratamento da deficiência quando administrada por via oral em relação à via intramuscular. Os autores sugeriram que os esquemas orais de 2 mg diários ou 1 mg diário, inicial, com sequência semanal e depois mensal da mesma dose, podem ser tão efetivos quanto a administração por via intramuscular na obtenção de respostas hematológicas e neurológicas em curto prazo. Desta forma, recomenda-se que a produção da forma injetável de hidroxocobalamina seja mantida. Não há prova disponível para recomendar o emprego da hidroxocobalamina na melhoria da função cognitiva em pacientes com demência e baixos teores desta vitamina¹³, nem na neuropatia periférica relacionada ou não ao alcoolismo¹⁴ (ver monografia, página 562).

Sulfato ferroso é empregado na anemia por deficiência de ferro, consequente a hemorragia aguda ou crônica, baixos teores de ferro na dieta ou por má-absorção. Profilaticamente tem sido usado na gravidez, na lactação, e em recém-nascidos com baixo peso. Suplemento de ferro durante a gravidez, combinado ou não ao ácido fólico, parece prevenir a ocorrência de baixos teores de hemoglobina no parto^{15, 16}; o suplemento somente com ferro parece ter o mesmo efeito durante 6 meses depois do parto¹⁶, mas há pouca informação sobre outros desfechos para a mãe e a criança^{15, 16}. Tratamento oral com ferro administrado a mulheres com anemia melhora índices hematológicos, mas causa frequentes efeitos adversos gastrointestinais. Administração parenteral de sais de ferro aumenta a resposta hematológica quando comparado à administração oral de sulfato ferroso, mas também há preocupação quanto aos efeitos adversos¹⁷. Revisões Cochrane^{18, 19} não encontraram dados conclusivos que pudessem definir os benefícios de suplemento de ferro sobre o desenvolvimento psicomotor, melhoria da função cognitiva, redução de morbidade e mortalidade de crianças anêmicas infectados por HIV. Embora alguns estudos tenham afirmado que o suplemento de ferro em áreas endêmicas de malária aumenta o risco de contrair esta doença, uma revisão Cochrane²⁰ avaliou essa situação, considerando como desfechos primários eventos e mortes associados a malária e, secundários, índices de hemoglobina, anemia, outras infecções, crescimento, internações e consultas médicas; concluiu que o suplemento de ferro não aumenta o risco de

contrair malária nem o de morrer, quando são realizados vigilância e serviços adequados de tratamento (ver monografia, página 1005).

15.2 Anticoagulantes e antagonistas

Empregados basicamente para tratar doenças tromboembólicas, como angina, enfarte do miocárdio, acidente cerebrovascular isquêmico, embolia pulmonar e trombose venosa profunda, os anticoagulantes reduzem a ocorrência de hemorragia e mortalidade²¹. Entretanto, hemorragia é seu principal efeito adverso e risco de uso. Neste caso, fitomenadiona e protamina podem ser empregadas como antídotos. As heparinas de baixo peso molecular são tão efetivas quanto os antagonistas de vitamina K, mas têm maior custo. São opção segura para alguns pacientes, especialmente aqueles que moram lugares geograficamente inacessáveis, que relutam em procurar regularmente serviços para tratamento de trombose, ou que apresentam contraindicações para uso dos antagonistas de vitamina K. Entretanto, esses últimos fármacos ainda representam o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes²².

Dalteparina é heparina de baixo peso molecular. Tais fármacos são frações diversificadas de heparina, com aproximadamente 1/3 de seu peso molecular e comprimento insuficiente para catalisar a inibição de trombina, produzindo efeito anticoagulante em decorrência de fator Xa por antitrombina. Diferentes fragmentos extraídos foram denominados de modo diverso sob designações de diferentes laboratórios: enoxaparina, nadroparina, dalteparina, tinzaparina, logiparina, reviparina e ardeparina²³. As heparinas de baixo peso molecular são preferidas à heparina não fracionada para a profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes gravemente doentes com imobilização prolongada porque são efetivas e apresentam menor risco de induzir trombocitopenia. Além disso, o regime profilático não exige monitoria plasmática²⁴. É empregada ainda no tratamento da trombose venosa profunda, e neste caso revisão Cochrane demonstrou que as heparinas de baixo peso molecular reduzem de modo significativo a ocorrência de hemorragia no início do tratamento e a mortalidade em geral com a continuidade da terapêutica²⁵. Pode ser administrada uma vez ao dia, favorecendo adesão ao tratamento²⁵ (ver monografia, página 615).

Fitomenadiona, ou vitamina K1, é empregada para reduzir hemorragia em pacientes em uso de anticoagulante. A incidência de episódios de sangramento maior é geralmente menor que 5% ao ano em pacientes tratados, que apresentem razão normalizada internacional (RNI) de 2 a 3. O risco de hemorragia intracraniana é dramaticamente aumentado com RNI maior que 4, especialmente em pacientes idosos. O uso de fitomenadiona por via oral provoca redução substancial da RNI em 24 a 48 horas, sem tornar o paciente resistente a terapias adicionais com varfarina. O efeito da fitomenadiona é retardado por várias horas porque a reversão da ação anticoagulante requer a síntese de fatores de coagulação completamente carboxilados²⁶. Em revisão Cochrane sobre uso profilático de fitomenadiona para hemorragia em recém-nascidos, os autores concluíram que uma única dose, de 1,0 mg, por via intramuscular, depois do nascimento, é efetiva na prevenção da doença hemorrágica do recém-nascido. E a profilaxia, com administração intramuscular da vitamina K por via intramuscular ou oral, melhora os índices bioquímicos da coagulação sanguínea entre o primeiro e o sétimo dia²⁷ (ver monografia, página 705).

Heparina ou heparina não fracionada é fármaco anticoagulante empregado por via parenteral para profilaxia ou tratamento de doenças tromboembólicas. Tem efeito rápido, mas de curta duração, diferentemente das heparinas de baixo peso molecular, que apresentam ação prolongada. A eficácia é avaliada pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPa), o que exige monitoria com controle de laboratório diário durante a administração deste fármaco.

co⁶. O tempo de protrombina, geralmente expresso como razão normalizada internacional (RNI), é também utilizado como parâmetro para controle da coagulação. Quando o propósito é tratamento são utilizados os esquemas de doses plenas, enquanto na profilaxia usam-se minidoses. Pode ser empregada como adjuvante no enfarte agudo do miocárdio com ou sem supradesnível de segmento ST. Se ocorrer hemorragia, em geral é suficiente suspender a administração de heparina, mas se for necessária rápida interrupção da hemorragia administra-se sulfato de protamina, antídoto específico^{6, 24} (ver monografia, página 756).

Protamina é antídoto específico da heparina e das heparinas de baixo peso molecular, empregada para fazer cessar sangramentos graves. Um ensaio controlado constatou que a reversão do efeito da heparina pela protamina após angioplastia coronariana aumentou o conforto dos pacientes e reduziu o tempo de imobilização. Há alguma preocupação com a segurança cardíaca, por isso os autores recomendam o uso de antiplaquetários antes do procedimento²⁴. É preciso controle cuidadoso das doses de sulfato de protamina, uma vez que, em dose alta, pode exercer ação anticoagulante²⁸ (ver monografia, página 597).

Varfarina é anticoagulante oral, antagonista de vitamina K, indicada para tratamento subsequente à administração de heparinas em algumas doenças tromboembólicas²⁶. Apesar da comprovação de que a utilização da varfarina reduz ocorrências de acidente vascular cerebral (AVC) recorrente, trombose venosa profunda e embolia pulmonar, dados não sustentam o uso rotineiro deste fármaco ou qualquer outro anticoagulante no AVC isquêmico. Além disso, há aumento no risco de hemorragia²⁹. Por isso, a varfarina está indicada na prevenção de AVC presumivelmente de origem cardioembólica, particularmente em pacientes com fibrilação atrial de alto risco embólico. No início do tratamento é recomendável fazer monitoria do tempo de protrombina ou a razão normalizada internacional (RNI) diariamente, para ajuste de doses, sendo que ao longo do tratamento é possível aumentar o intervalo, dependendo da resposta clínica⁶. Antes de iniciar a terapêutica devem ser realizados testes de laboratório para excluir distúrbios hemostáticos (deficiência congênita de fator de coagulação, trombocitopenia, insuficiência hepática ou renal, outros) que poderiam aumentar toxicidade da varfarina. Assim é que, a partir do tempo de protrombina, é calculada a RNI para acompanhar a eficácia e adesão do paciente²⁶ (ver monografia, página 1051).

15.3 Antiagregante plaquetário

A maioria dos casos de acidente vascular cerebral (AVC) é causada por bloqueio súbito de uma artéria cerebral, geralmente por um coágulo sanguíneo. O tratamento de pronto desta condição com fármacos como ácido acetilsalicílico pode prevenir a formação de novos coágulos, melhorando a recuperação depois do AVC. Da mesma forma, podem ser evitadas condições como trombose em cirurgias cardíacas, evento vascular encefálico transitório, enfarte agudo do miocárdio. Nesta última condição, o ácido acetilsalicílico é utilizado durante o tratamento e após terapia percutânea com ou sem implantação de *stent*.

Ácido acetilsalicílico exerce ação antiplaquetária nas doses diárias de 50 mg a 320 mg. Sua atividade se deve à capacidade de inibir a produção de tromboxano A₂, indutor de agregação plaquetária e vasoconstritor. A inibição da agregação plaquetária é irreversível e como as plaquetas não sintetizam novas proteínas, este efeito tem a duração de 7 a 10 dias. Revisão sistemática, com cerca de 43.000 pacientes, confirmou os benefícios do uso do ácido acetilsalicílico no AVC, quando iniciado em até 48 horas do diagnóstico. O ácido acetilsalicílico reduziu o risco de recorrência, sem maior risco de complicações hemorrágicas, além de melhorar o desfecho em longo prazo²⁹ (ver monografia, página 369).

15.4 Fatores de coagulação e relacionados

A coagulação é iniciada *in vivo* por vias extrínsecas. Depois de lesão vascular, pequenas quantidades de fator VIIa no plasma se ligam a fator tecidual subendotelial e se agregam para formar o tampão hemostático primário. O fator tecidual acelera a ativação do fator X, pelo fator VIIa, fosfolípidos e cálcio em aproximadamente 30.000 vezes. O fator VIIa também ativa o fator IX, na presença de fator tecidual, resultando em convergência entre as vias extrínseca e intrínseca. A coagulação pela via intrínseca também é capaz de se dar *in vitro* quando o fator XII, pré-caliceína, e cininogênio de alto peso molecular interagem com caulim, vidro ou outra superfície para gerar pequenas quantidades de fator XIIa. Ativação do fator X pelo IXa parece ocorrer por um mecanismo semelhante ao da ativação de protrombina e pode ser acelerada por plaquetas *in vivo*. A ativação do fator XII não é indispensável para a hemostasia, uma vez que pacientes com deficiência de fator XII ou cininogênio de alto peso molecular não apresentam sangramento anormal, mesmo se houver prolongamento dos valores de tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA). A deficiência de fator XI está associada a diversos distúrbios de sangramento de gravidade moderada. O mecanismo para ativação do fator XI *in vivo* é pouco conhecido, embora a trombina ative tal fator *in vitro*²⁶. O fator VIII é essencial para a coagulação e manutenção da hemostasia. O fator de von Willebrand intercede na agregação plaquetária e também age como carreador para o fator VIII. Fatores de coagulação VII, IX e X são imprescindíveis para a conversão do fator II (protrombina) em trombina. A deficiência de qualquer um deles resulta em hemofilia. Sangramento nesta condição requer tratamento rápido com terapia de reposição⁶.

Fatores de coagulação II, VII, IX, X em combinação (complexo protrombínico ou Complexo Fator IX), é um concentrado daqueles fatores, com utilidade terapêutica na hemofilia B, que pode também ser utilizado no tratamento ou na profilaxia das deficiências dos fatores II, VII ou X⁶ e no tratamento de hemartrose em pacientes com inibidores de fator VIII. Nesses casos, também podem ser utilizados os **fatores de coagulação II, VIIa, IX, X em combinação (complexo protrombínico parcialmente ativado)** (ver monografias, páginas 691 e 692).

Fator IX de coagulação (concentrado) permite o tratamento da deficiência deste fator, reduzindo risco de sangramento subsequente a trauma ou cirurgia. Pacientes com hemofilia B sem inibidores devem ser tratados com reposição de fator IX³⁰. Este complexo tem sido usado para reverter o efeito da varfarina, mas recomenda-se que seja acrescentado plasma congelado para reforçar o efeito do fator VII, que está presente em pequenas quantidades na preparação, administrando-se na sequência vitamina K para manter a reversão³¹ (ver monografia, página 685).

Fator VIIa de coagulação, recombinante, é empregado no tratamento de hemofilia em pacientes com anticorpos inibitórios³². Emprega-se em outras situações, como na prevenção de hemorragia em cirurgia com grande perda sanguínea e para interromper hemorragia de difícil controle, embora não existam provas que apoiem esses usos. Revisão com 13 ensaios controlados aleatórios e 379 pacientes, além de mais 7 ensaios com 1.214 pacientes, comprovaram a função deste fator no tratamento da hemofilia, mas sua efetividade como fármaco hemostático em outras indicações permaneceu incerta^{33, 34} (ver monografia, página 687).

Fator VIII de coagulação, na preparação padrão, é usado no tratamento da hemofilia A e contém fator VIII de Von Willebrand (FvW), e pode ser empregado isoladamente no tratamento desta doença. Preparações altamente purificadas, incluindo o fator VIII recombinante, são também indicadas no tratamento da hemofilia A, mas não fornecem o fator de von Willebrand em quantidade suficiente para o tratamento da doença de von Willebrand⁶. Estudo

(série de casos) sobre custo-efetividade comparou administração intermitente com infusões profiláticas de fator VIII de coagulação em meninos menores de 18 anos com grave deficiência deste fator (menor que 2%). Embora limitado, o estudo concluiu que o uso profilático reduziu o número de eventos hemorrágicos e preveniu piora na função articular, mas com um custo substancial³⁵. Outro estudo com jovens comparou custo-efetividade de três estratégias para o manejo de hemofilia grave em meninos: terapia sob demanda, profilaxia padrão e profilaxia com escalonamento de doses. Apesar de limitações relativas à fonte dos dados clínicos, o estudo foi considerado válido e concluiu que, em geral, a profilaxia trouxe melhores desfechos clínicos e qualidade de vida comparado ao tratamento sob demanda, mas com custos elevados sob o aspecto social³⁶ (ver monografia, página 689).

Fator VIII (von Willebrand) é intercessor de agregação plaquetária e age também como carreador de fator VIII⁶. Estudo sobre custo-efetividade de profilaxia *versus* tratamento sob demanda com FvW, com 179 pacientes, demonstrou que a profilaxia pode reduzir a frequência de sangramento em 65%, mas requer administração de maior quantidade do fator que o tratamento sob demanda. Sob o aspecto de custo, os autores afirmam que há alguma prova de que represente uso custo-efetivo de recursos. Mas recomendam que a adoção de profilaxia com FvW, em vez do uso sob demanda, seja estudado individualmente levando em conta características do tipo de serviço que atende aos pacientes³⁷ (ver monografia, página 684).

15.5 Frações do plasma para fins específicos

Albumina é coloide empregado em casos de hipoproteinemia ou de hipoalbuminemia, que ocorre em situações de trauma grave, sepse, cirrose hepática, hiperbilirrubinemia por transfusão em neonatos. Nesses casos, a expansão do volume plasmático pode reduzir a gravidade da situação. Coloides e cristaloides são soluções empregadas para repor a perda de fluido sanguíneo. Ambos parecem ser igualmente efetivos para ressuscitação³⁸. Revisão Cochrane de ensaios clínicos controlados aleatórios não encontrou prova de que coloides reduzam o risco de morte, comparado a ressuscitação com cristaloides em pacientes com trauma, queimadura ou depois de cirurgia. Além disso, o uso da albumina é dispendioso³⁹. Estudo cego aleatório, com 289 pacientes cirróticos com ascite levou à conclusão de que a albumina é melhor expansor que poligelina para prolongar a sobrevida e aumentar o tempo para readmissão em hospital⁴⁰. Outro estudo cego aleatório comparou desfechos e custos de hospital em 68 pacientes com cirrose tratados com albumina humana e com poligelina. Concluiu que em pacientes com ascite e cirrose a albumina humana parece ser mais efetiva em prevenir complicações hepáticas que a poligelina, e a menores custos de hospital⁴¹, o que foi confirmado em estudo de 2007⁴² (ver monografia, página 377).

15.6 Expansor volêmico

Poligelina tem usos restritos no choque hipovolêmico decorrente de diálise e após paracentese de grande volume. Paracentese, combinada com expansores plasmáticos, é empregada para tratamento de ascite e cirrose, porém induz hipovolemia e alterações hemodinâmicas com disfunção circulatória, o que ficou demonstrado por aumento acentuado na atividade de renina plasmática em 27% a 40% dos pacientes submetidos a paracentese. O risco de hipovolemia e disfunção circulatória subsequente a paracentese pode ser reduzido pela infusão intravenosa de albumina. Também tem sido feita a expansão de volume por coloides sintéticos como a poligelina e outros, ou por infusão intravenosa do fluido ascítico removido. Os efeitos dessas intervenções têm sido comparados com o da albumina, mas os resultados são heterogêneos. Como ainda não há consenso sobre a necessidade ou segurança da

expansão do volume junto de paracentese para o tratamento de ascite em pacientes cirróticos também não o há sobre a melhor escolha – albumina, colóides sintéticos ou reinfusão do fluido ascítico⁴³ (ver monografia, página 910).

15.7 Trombolíticos

Alteplase é trombolítico de escolha no acidente vascular cerebral isquêmico por ser o mais eficaz em reduzir danos neurológicos e a mortalidade global quando comparado a outros trombolíticos, desde que utilizado em até três horas do início dos sintomas⁴⁴⁻⁴⁷. O tratamento deve ser realizado em centros especialistas, com equipe capaz, monitoria cardiovascular e respiratória contínuas, unidade de terapia intensiva, tomografia computadorizada, suporte de neurocirurgia e banco de sangue durante 24 horas, seguindo rigorosamente um protocolo clínico^{44, 47, 48}. Doses de alteplase devem ser cuidadosamente definidas, em vista da prova de que doses altas de trombolíticos estão associadas a risco três vezes maior de hemorragia intracraniana, comparada às doses usuais do mesmo agente⁴⁹ (ver monografia, página 385).

Estreptoquinase é trombolítico empregado no tratamento de enfarte agudo do miocárdio e embolia pulmonar com repercussão hemodinâmica. Sua capacidade de reduzir mortalidade está bem demonstrada em estudos controlados aleatórios. Apesar da eficácia comprovada, 10% a 15% dos pacientes apresentam oclusão persistente ou reoclusão da artéria obstruída. Meta-análise com 2.573 pacientes demonstrou que angioplastia fornece vantagens sobre trombolíticos, mas na maioria dos casos a farmacoterapia mostra-se excelente estratégia para reperfusão⁵⁰. Estudo sobre custo-efetividade da terapia trombolítica com estreptoquinase ou ativador tecidual de plasminogênio concluiu que a sobrevida depois de tratamento com ambos os fármacos é semelhante, cerca de 15 anos⁵¹. (ver monografia, página 670).

Referências

1. HAIDER, B. A.; HUMAYUN, Q.; BHUTTA, Z. A. et al. Folate supplementation in pregnancy (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
2. MAHOMMED, K. Folate supplementation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2009.
3. PEÑA-ROSAS, J. P.; VITERI, F. E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
4. DIETARY reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
5. LUMLEY, J.; WATSON, L.; WATSON, M. et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Model Formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/_selection/medicines/list/WMF2008.pdf>.
7. ORTIZ, Z.; SHEA, B.; SUAREZ-ALMAZOR, M. E. et al. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2009.
8. CODY, J. D.; DALY, C.; CAMPBELL, M. K. et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Acesso em 29/07/2010.
9. CODY, J. D.; DALY, C.; CAMPBELL, M. K. et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.

10. STRIPPOLI, G. F. M.; NAVANEETHAN, S. D.; CRAIG, J. C. et al. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
11. PHROMMINTIKUL, A.; HAAS, S. J.; ELSIK, M. et al. Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).
12. VIDAL-ALABALL, J.; BUTLER, C.; CANNINGS-JOHN, R. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
13. MALOUF, R.; AREOSA, S. A. Vitamin B12 for cognition. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
14. ANG, C. D.; ALVIAR, M. J. M.; DANS, AL. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
15. MAHOMED, K. Iron and folate supplementation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
16. MAHOMED, K. Iron supplementation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
17. REVEIZ, L.; GYTE, G. M. L.; CUERVO, L. G. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
18. MARTINS, S.; LOGAN, S.; GILBERT, R. E. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
19. ADETIFA, I.; OKOMO, U. Iron supplementation for reducing morbidity and mortality in children with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
20. OJUKWU, J. U.; OKEBE, J. U.; YAHAV, D. et al. Oral iron supplementation for preventing or treating anaemia among children in malaria-endemic areas. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
21. VAN DONGEN, C. J.; VAN DEN BELT, A. G. M.; PRINS, M. H. et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
22. VAN DER HEIJDEN, J. F.; HUTTEN, B. A.; BÜLLER, H. R. et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
23. ROHDE, L. E.; FUCHS, F. D.; PICON, P. D. Antitromboembólicos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 685-704.
24. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. THE ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 59th. ed. [online]. London: BMJ Publishing Group and RPS Publishing, 2010. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com/mc/>>.
25. VAN DONGEN, C. J.; MAC GILLAVRY, M. R.; PRINS, M. H. Una aplicación diaria versus dos aplicaciones diarias de HBPM (heparina de bajo peso molecular) para el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso (Cochrane Database of Systematic Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008.
26. MAJERUS, P. W.; TOLLEFSEN, D. M. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: BRUNTON, L.; LAZO, J.; PARKER, K. (Ed.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 1478.
27. PUCKETT, R. M.; OFFRINGA, M. Uso profilático de vitamina K para la hemorragia por deficiencia de vitamina K en recién nacidos (Cochrane Database of Systematic Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008.

28. LOHNE, F.; KLØW, N. E.; STAVNES, S. Safety of heparin reversal with protamin and immediate sheath removal after coronary angioplasty. *Acta Radiol.*, v. 45, p. 2, p. 171-175, 2004.
29. SANDERCOCK, P. A. G.; COUNSELL, C.; KAMAL AYEESHA, K. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
30. MAHLANGU, J. N.; GILHAM, A. Guideline for the treatment of haemophilia in South Africa. *S. Afr. Med. J.*, v. 98, n. 2, Pt 2, p. 126-140, 2008.
31. BAKER, R. I.; COUGHLIN, P. B.; GALLUS, A. S. et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust.*, v. 181, n. 9, p. 492-497, 2004.
32. DUNDAR, S.; ZULFIKAR, B.; KAVAKLI, K. et al. A cost evaluation of treatment alternatives in mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Turkey. *J. Med. Econom.*, v. 8, p. 45-54, 2005.
33. STANWORTH, S. J.; BIRCHALL, J.; DOREE, C. J. et al. Factor VIIa recombinante para la prevención y el tratamiento de las hemorragias en pacientes sin hemofilia (Cochrane Database of Systematic Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008.
34. LIN, Y.; STANWORTH, S.; BIRCHALL, J.; DOREE, C. et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
35. SMITH, P. S.; TEUTSCH, S. M.; SHAFFER, P. A. et al. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J. Pediatr.*, v. 129, n. 3, p. 424-431, 1996.
36. RISEBROUGH, N.; OH, P.; BLANCHETTE, V. et al. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia*, v. 14, n. 4, p. 743-752, 2008.
37. MINERS, A. H.; SABIN, C. A.; TOLLEY, K. H. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J. Int. Med.*, v. 244, n. 6, p. 515-522, 1998.
38. BUNN, F.; TRIVEDI, D.; ASHRAF, S. Colloid solutions for fluid resuscitation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
39. PEREL, P.; ROBERTS, I.; PEARSON, M. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
40. GINÈS, A.; FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, MONESCILLO, A. et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*, v. 111, n. 4, p. 1002-1010, 1996.
41. MOREAU, R.; VALLA, D. C.; DURAND-ZALESKI, I. et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. *Liver Int.* v. 26, n. 1, p. 46-54, 2006.
42. DURAND-ZALESKI, I.; ALBERTI, C.; GUEMAS, E. et al. Comparative study of hospital costs associated with human albumin 20% (Vialebex 20%) or polygeline as a fluid resuscitation strategy for cirrhotic ascites. *Presse Med.*, v. 36, n. 6, Pt 1, p. 867-873, 2007. Epub 2007 Mar 26.
43. SIMONETTI, R. G.; GLUUD, C.; MILAZZO, G. et al. Albumin and other plasma expanders for paracentesis treatment of ascites in cirrhotic patients (Protocol for a Cochrane Database of Systematic Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
44. WARDLAW, J. M.; DEL ZOPPO, G.; YAMAGUCHI, T. et al. Trombolis para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Cochrane Database of Systematic Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008.
45. PERLER, B. Thrombolytic therapies: the current state of affairs. *J. Endovasc. Ther.*, v. 12, p. 224-232, 2005.
46. ALAWNEH, J.; CLATWORTHY, P.; MORRIS, R.; WABURTON, E. Stroke management. In: BMJ Clinical Evidence. Web publication date: 16 Sep 2008.
47. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. London: NICE, 2005. (Nice Technology Appraisal 52).

48. GRAHAM, G. D. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*, v. 34, n. 12, p. 2847-2850, 2003.
49. MIELKE, O.; WARDLAW, J. M.; LIU, M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
50. CUCHERAT, M.; TREMEAU, G. G. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010.
51. MARK, D. B.; HLATKY, M. A.; CALIFF, R. M. et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, London, v. 332, n. 21, p. 1418-1424, 1995.

**MEDICAMENTOS QUE ATUAM
SOBRE O SISTEMA DIGESTIVO**

16 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA DIGESTIVO

Isabela Heineck

16.1 Antiácidos

Antiácidos podem aliviar os sintomas de úlcera péptica e refluxo gastroesofágico não erosivo; eles também são utilizados na dispepsia funcional, mas o benefício é incerto. Pacientes com dispepsia devem ser encorajados a realizar mudanças no estilo de vida (reduzir o consumo de álcool e de alimentos gordurosos, parar de fumar, reduzir peso e elevar a cabeceira da cama) e orientados a suspender o uso de medicamentos que causam dispepsia, quando possível. Recomenda-se que os antiácidos sejam administrados entre as refeições e ao deitar, 4 ou mais vezes por dia, conforme necessidade. Em doses convencionais podem promover cicatrização de úlcera, porém em menor grau do que fármacos antissecretores. Preparações líquidas são mais efetivas que as sólidas^{1,2}.

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 obstipante do alumínio e do diarreico do magnésio² (ver monografia, página 762).

16.2 Antissecretores

Os medicamentos antissecretores reduzem a secreção de ácido gástrico bloqueando os receptores de histamina H_2 (ranitidina), inibindo a bomba de prótons (omeprazol) ou por ação direta nas células parietais (misoprostol). Mudanças no estilo de vida como as descritas anteriormente devem ser associadas ao uso destes medicamentos. Os antissecretores podem mascarar sintomas de câncer gástrico, por isto devem ser usados com cautela. Com a melhora dos sintomas, tanto com o uso dos antagonistas dos receptores H_2 como inibidores da bomba de prótons, deve-se avaliar a possibilidade de redução de doses e a substituição dos inibidores da bomba de prótons por fármacos da outra classe¹.

Ranitidina é antagonista H_2 e apresenta menor incidência de interações farmacológicas que a cimetidina. Os antagonistas H_2 são indicados no tratamento da úlcera gástrica e duodenal com esquemas variantes de 4 a 8 semanas. O índice de recaída é elevado (70% em 2 anos), exigindo terapias de manutenção¹. As recaídas podem ser prevenidas com a erradicação de *Helicobacter pylori*, que é feita utilizando-se a combinação de antissecretores e antimicrobianos. Omeprazol tem sido o antissecretor de escolha nestes casos¹. Em doses normalmente utilizadas, os antagonistas H_2 reduzem o risco de úlceras duodenais e gástricas em pacientes usuários de anti-inflamatórios não-esteroides (AINE)³. Os antagonistas H_2 apresentam benefício definido no tratamento inicial da esofagite associada ao refluxo gastroesofágico, porém não são tão efetivos como os inibidores da bomba de prótons. No tratamento de manutenção os antagonistas H_2 têm benefício provável⁴. Na dispepsia não ulcerosa mostraram-se mais efetivos do que placebo⁵. Altas doses de antagonistas dos receptores H_2 têm sido usadas na síndrome de Zollinger-Ellison, mas os inibidores de bomba de prótons são primeira escolha nestes casos¹ (ver monografia, página 600).

Omeprazol é inibidor da bomba de prótons que tem benefício definido no tratamento inicial e de manutenção da esofagite associada ao refluxo gastroesofágico⁴. É especialmente indicado em casos refratários a tratamento com antagonista H_2 e para pacientes com sintomas mais graves¹. Apresenta eficácia definida para diminuir os sintomas e acelerar a cicatrização de úlcera, gástri-

ca ou duodenal, sendo considerado mais eficaz que cimetidina ou ranitidina⁶. É especialmente indicado em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison ou úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H_2 ². Tem eficácia semelhante à da ranitidina em dose dupla na profilaxia de úlceras gástricas e duodenais em pacientes usuários de anti-inflamatórios não-esteroides³. Tem também benefício definido como adjuvante no tratamento de úlcera associada a *H. pylori*, sendo o mais frequentemente recomendado¹. No tratamento da dispepsia funcional, meta-análise mostrou pequena eficácia, inferior à de antagonistas H_2 ⁵ (ver monografia, página 882).

16.3 Antimicrobianos (erradicação de *Helicobacter pylori*)

A erradicação do *H. pylori* em pacientes com úlcera péptica secundária ao microrganismo está baseada na combinação de antimicrobianos e antissecretores. O esquema recomendado inclui a utilização de dois dos seguintes antimicrobianos: **amoxicilina**, **claritromicina** ou **metronidazol** e omeprazol, por duas semanas^{1,2}. A acidez gástrica diminui a eficácia de alguns dos antimicrobianos usados, pelo que omeprazol é fármaco coadjuvante nos esquemas de erradicação. Revisão sistemática e meta-análise sobre o tratamento primário de infecção por *Helicobacter pylori* observou que o uso de terapia com quatro agentes (inibidor de bomba de próton, bismuto, tetraciclina e metronidazol) apresentou resultados semelhantes ao esquema citado anteriormente (triplo). As terapias atingiram índices de erradicação de 78,3% e 77%, respectivamente e apresentaram índices semelhantes de adesão ao tratamento e efeitos adversos⁷. Revisão Cochrane mostrou que a erradicação foi superior ao tratamento antissecretor na cicatrização de úlceras duodenais, mas não houve diferenças significantes na cicatrização de úlceras gástricas. Na prevenção de recorrência de úlceras duodenal e gástrica, a erradicação não superou o tratamento de manutenção com antissecretores, mas foi mais eficaz que o não tratamento⁸. Falha na erradicação geralmente indica baixa adesão ao tratamento ou resistência microbiana, sendo mais comum com metronidazol e claritromicina do que com amoxicilina². A associação de amoxicilina e claritromicina é a mais comumente indicada para a terapia inicial, pela simplicidade na administração, redução de efeitos indesejáveis e menor custo total, aumentando assim a adesão ao tratamento (ver monografias, página 389, página 492 e página 850).

16.4 Antieméticos e agentes procinéticos

A ocorrência de episódio de vômito não requer obrigatória terapia antiemética, pois pode ser autolimitado e até resolutivo de alguma agressão externa. Recorre-se a antieméticos quando, além do desconforto, poderiam ocorrer complicações sistêmicas, como desidratação, alcalose hipoclorêmica e pneumonia aspirativa, entre outras. Sempre que possível, o enfoque terapêutico deve ser dirigido ao fator causal, pois sua correção 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 muito acentuada⁹.

Metoclopramida alia sua ação antidopaminérgica central à estimulação da motilidade gastrointestinal, com aceleração do esvaziamento gástrico. Em altas doses também tem atividade antisserotonérgica que contribui para seu efeito antiemético. Aumenta a pressão do esfíncter esofágico inferior, diminuindo a regurgitação e a aspiração do conteúdo gástrico. A metoclopramida é eficaz contra náuseas e vômitos decorrentes de procedimento cirúrgico, quimioterapia e radioterapia^{1,2}. Para tratar náuseas e vômitos decorrentes de quimioterapia se mostrou mais eficaz quando usado em combinação com corticosteroides (como dexametasona)¹⁰. As provas ainda são insuficientes para indicar o uso no

controle de náusea e vômito induzidos por gastroenterite em crianças e adolescentes¹¹. A metoclopramida pode ser útil no manejo do refluxo gastroesofágico e está indicada para a gastroparesia diabética^{1,2}. Metoclopramida pode induzir reações distônicas agudas envolvendo espasmos faciais, músculo-esqueléticos e crises oculogíricas. Estes efeitos distônicos são mais comuns nos jovens (especialmente meninas e mulheres jovens) e em idosos. Geralmente ocorrem logo no início do tratamento e desaparecem dentro em 24 horas depois de interrupção do tratamento^{1,2} (ver monografia, página 574).

Ondansetrona é antagonista serotoninérgico com uso restrito para êmese induzida por fármaco citotóxico de elevada potencia emetogênica. Uma premissa é que sua administração seja prévia ao início da náusea e do vômito. Mostra-se mais eficaz que metoclopramida. Estudo controlado aleatório 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 ($P < 0,003$)¹². Meta-análise de 16 estudos controlados aleatórios concluiu que, em adultos, ondansetrona e granisetrona parecem ser equivalentes para a prevenção da êmese aguda e tardia sob o uso de quimioterapia muito emetogênica. Ambos foram relacionados com episódios de cefaleia e diarreia, porém ondansetrona parece causar menos obstipação. Assim, a escolha do fármaco deve levar em consideração, basicamente, os custos do medicamento e as condições de aquisição locais¹³ (ver monografia, página 582).

16.5 Laxativos

Laxativos empregam-se para carrear líquido ao lúmen intestinal, aumentar volume e amolecimento do bolo fecal e estimular peristaltismo intestinal. A eficácia entre diferentes agentes é semelhante, embora com diferentes velocidades de resposta. Sua segurança, no entanto, é diversa¹⁴. Devem ser evitados, exceto na presença de alguma condição tal como angina ou hemorroidas. São úteis também na obstipação induzida por medicamentos, para a expulsão de parasitos depois de tratamento com anti-helmínticos e para esvaziar o intestino antes de cirurgia e radiologia². O uso deve ser esporádico, e a preferência é pela monoterapia. O custo deve ser considerado para sua escolha. Antes de empregar laxantes, os pacientes devem ser encorajados a modificar hábitos de nutrição, aumentando a ingestão de fibras e líquidos, e a fazer exercícios físicos¹⁴.

Glicerol é agente osmótico que pode ser usado em obstipação não orgânica de pacientes não-respondentes à terapia de fibras e ao 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 mostrar efeito. Os pacientes devem ser instruídos a não usá-los exageradamente pelo risco de desidratação¹⁴ (ver monografia, página 740).

Muciloide de *Psyllium* é expansor do bolo fecal. Revisão sistemática encontrou adequada prova para recomendar o uso de *Psyllium*, além de lactulose, tegaseroda e polietilenoglicol em obstipação crônica¹⁵. Diretrizes de especialistas recomendam iniciar o tratamento da obstipação com agentes expansores (ver monografia, página 859).

Sulfato de magnésio é laxativo salino com indicação exclusiva em casos de obstipação refratária a outros tratamentos. Por apresentar ação rápida, é útil em casos de obstipação temporária de qualquer etiologia ou para limpeza intestinal antes de investigação radiológica, endoscópica ou pré-operatória. Deve-se manter ingestão de líquido adequada² (ver monografia, página 988).

16.6 Outros

Lactulose tem uso restrito em encefalopatia hepática. É um dissacarídeo semissintético que não é absorvido no trato gastrointestinal. Produz diarreia osmótica de baixo pH fecal e inibe a proliferação de organismos produtores de amônia. 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 eficácia¹⁶ (ver monografia, página 802).

Sulfassalazina é eficaz na manutenção da remissão de colite ulcerativa, mas não é tão útil na doença de Crohn¹. A colite ulcerativa leve que afeta o cólon superior pode ser tratada com sulfassalazina ou outro aminossalicilato oral. Na colite ou proctite distal pode-se usar combinação de aminossalicilato local com um de uso oral. Casos refratários ou doença intestinal inflamatória moderada geralmente requerem o uso associado a corticosteroide oral, como a prednisona² (ver monografia, página 968).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: World Health Organization, 2008.
2. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 59th. ed. London: BMJ Publishing Group: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf>>. Acesso em: julho 2010.
3. ROSTOM, A.; DUBE, C.; WELLS, G. et al. Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por AINE (Cochrane Database of Systematic Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, CD002296.
4. MOAYYEDI, P.; DELANEY, B. GORD in adults. *Clinical Evidence*, 2009. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com>>.
5. MOAYYEDI, P.; SOO, S.; DEEKS, J. et al. Intervenciones farmacológicas para la dispepsia no ulcerosa (Cochrane Database of Systematic Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, CD001960.
6. ERIKSSON, S.; LANGSTROM, G.; RIKNER, L. et al. Omeprazole and H₂-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 7, p. 467-475, 1995.
7. LUTHER, J.; HIGGINS, P. D.; SCHOENFELD, P. S. et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 105, n. 1, p. 65-73, 2010. Epub 2009 Sep 15.
8. FORD, A. C.; DELANEY, B. C.; FORMAN, D. et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients (Cochrane Database of Systematic Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
9. BRANDÃO, A. B. M. Antieméticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 801-813.
10. NESEK-ADAM, V.; GRIZELJ-STOJČIĆ, E.; RASIĆ, Z. et al. Comparison of dexamethasone, metoclopramide, and their combination in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.*, v. 21, n. 4, p. 607-612, 2007. Epub 2007 Feb 7.
11. ALHASHIMI, D.; AL-HASHIMI, H.; FEDOROWICZ, Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD005506. DOI: 10.1002/14651858.CD005506.pub3.

12. ITALIAN GROUP FOR ANTIEMETIC RESEARCH. Ondansetron + dexamethasone vs metoclorpramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis. *Lancet*, v. 340, p. 96-99, 1992;.
13. BILLIO, A.; MORELLO, E.; CLARKE, M. J. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD006272. DOI: 10.1002/14651858.CD006272.pub1.
14. BRANDÃO, A. B. M. Laxativos e antidiarréicos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 814-823.
15. RAMKUMAR, D.; RAO, S. S. C. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 100, p. 936-971, 2005.
16. WRIGHT, G.; JALAN, R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, v. 21, n.1, p. 95-110, 2007.

**MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE
O SISTEMA RESPIRATÓRIO**

17 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA RESPIRATÓRIO

Mirian Parente Monteiro

17.1 Antiasmáticos

A asma é uma enfermidade crônica das vias aéreas que se caracteriza por uma inflamação das mesmas, uma resposta exagerada a uma grande variedade de estímulos, e uma obstrução bronquial reversível. A asma pode ter um curso assintomático durante longos períodos de tempo – até anos – ou ser sintomática, manifestando-se com sintomas episódicos de tosse, dispnéia, sibilâncias ou opressão torácica; no entanto, alguns doentes asmáticos podem ter poucos sintomas, porém com uma grave limitação ao fluxo aéreo e nesses o diagnóstico é mais difícil. Conforme a gravidade dos sintomas a asma pode ser classificada como *leve*, *moderada* ou *grave*. Segundo a evolução dos sintomas a asma pode ser classificada como asma intermitente (ou episódica) e asma crônica ou persistente (sintomas praticamente contínuos). Antes de se estabelecer um plano terapêutico, é preciso realizar primeiramente um diagnóstico correto, evitando incluir doentes não asmáticos com manifestações clínicas similares (bronquite, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras) e excluir pacientes asmáticos com sintomas atípicos. Em segundo lugar, deve-se avaliar integralmente o paciente, levando-se em consideração a clínica, estado funcional, fatores desencadeantes, doença associada, nível sócio-cultural, etc. O tratamento da asma deve ser baseado na terapia de longo prazo com fármacos anti-inflamatórios (suprimem a inflamação das vias aéreas), principalmente os corticoides inalatórios. Os betamiméticos conseguem um bom controle dos sintomas por causarem relaxamento do músculo liso das vias aéreas, porém não atuam sobre o processo inflamatório. Se não se estabelece um tratamento anti-inflamatório eficaz, com o tempo ocorrem mudanças estruturais progressivas na anatomia das vias aéreas, que perpetuam a obstrução^{1,2,3}.

Brometo de ipratrópio é um agente antimuscarínico, que tem sido usado efetivamente para o tratamento de asma aguda ou crônica, podendo potencializar os efeitos broncodilatadores de agonistas β_2 -adrenérgicos, porém o exato papel do fármaco no manejo dessa condição permanece por ser completamente elucidado^{4,5,6}. Devido ao início de ação do ipratrópio ser mais lento que o de broncodilatadores agonistas β_2 -adrenérgicos e o pico de efeitos broncodilatadores geralmente menos pronunciados, os agonistas adrenérgicos em geral são inicialmente preferidos para o alívio sintomático do broncoespasmo em pacientes com asma^{7,8}. Terapia adjuvante com ipratrópio tem sido sugerida pelos clínicos para pacientes com exacerbação moderada ou grave de asma que falham em responder adequadamente aos agonistas β_2 -adrenérgicos e aos corticosteroides⁹. Em pacientes com asma aguda tratada com beta-agonista a adição de brometo de ipratrópio melhora a função pulmonar nos primeiros 90 minutos de tratamento e reduz as taxas de admissões hospitalares¹⁰. A adição de múltiplas doses de anticolinérgicos aos agonistas beta-2 foi indicado como padrão de tratamento em emergências para crianças, adolescentes e adultos com exacerbação de asma moderada a grave¹¹. Entretanto, alguns clínicos afirmam que ipratrópio nebulizado não parece conferir benefício adicional em crianças já hospitalizadas e tratadas com esquema intensivo incluindo um agonista beta-2 nebulizado e corticosteroides sistêmicos¹² (ver monografia, página 430).

Corticosteroides têm provado ser eficazes no tratamento da asma, como em várias outras doenças inflamatórias, devido a sua multiplicidade de atividades antiinflamatórias, incluindo um amplo efeito sobre a transcrição (tanto

up-regulation como *down-regulation*) de muitos genes^{10, 11}. Além de suprimir a inflamação das vias aéreas, a hiperresponsividade tipicamente decresce por um fator de 2 a 4 vezes¹². Desfechos clínicos benéficos incluem menos sintomas asmáticos, função pulmonar aumentada, melhor qualidade de vida relacionada à asma, e menos exacerbações asmáticas, incluindo ataques graves resultando em hospitalizações¹³ ou morte¹⁴. Corticosteroides inalatórios (CI) são recomendados como fármacos de 1ª linha para prevenção da asma nível 2 (asma leve contínua) em adultos e crianças afim de alcançar os objetivos do tratamento. As evidências sugerem que esses fármacos em conjunto com o tratamento padrão para a asma podem ser benéficos para o tratamento precoce de exacerbações agudas de asma em adultos e crianças, podendo ser tão efetivos para os asmáticos como os corticosteroides orais⁷. Estudos estabeleceram que todos os CI exibem efeitos adversos sistêmicos relacionados à dose, embora estes sejam menores quando comparados as doses orais de corticosteroides¹⁵. Existem diferenças entre os vários corticosteroides inalatórios. Para a maioria, escolhas são baseadas na conveniência do esquema de dose (uma ou duas vezes/dia), no modo de usar (aerossois pressurizados, inaladores de pó seco ou nebulizadores), dose inicial e flexibilidade para ajustes de dose, custo para o paciente, e efeitos adversos observados^{16, 17}.

Beclometasona é um corticosteroide inalatório que possui ação anti-inflamatória segura e eficiente no tratamento da asma¹⁸, sendo usado por inalação oral para a prevenção em longo prazo, de bronco espasmos em pacientes com asma¹⁹. Uma revisão sistemática quantificou a eficácia de beclometasona no tratamento de asma crônica e sustenta seu uso²⁰. Beclometasona é contraindicada na exacerbação aguda da asma²¹. O dipropionato de beclometasona (DPB) parece demonstrar um efeito dose-resposta não significativo em asma crônica através de um pequeno número de resultados de eficácia obtidos numa faixa de dose diária de 400mcg/dia a 1600mcg/dia, embora o significado clínico de melhora justificado por doses maiores seja questionado²¹. Estudos clínicos bem controlados têm mostrado que a inalação oral de dipropionato de beclometasona alivia os sintomas da asma (tosse, dispneia, respiração ofegante) e melhora a função pulmonar (ex. volume expirado forçado em 1 segundo [VEF₁]) na maioria dos adultos e crianças²². Outros estudos clínicos têm mostrado que a terapia com DPB pode permitir uma redução de dose ou a total substituição da terapia com corticosteroide sistêmico²³ (ver monografia, página 648).

Hidrocortisona consiste em um corticosteroide sistêmico apresentado na forma injetável. Assim como os outros corticosteroides, a hidrocortisona possui eficácia e aplicabilidade no tratamento da asma, principalmente em suas exacerbações. Estudos mostram que, não diferentemente dos outros corticosteroides, o referido fármaco alivia os sintomas, melhora os indicadores espirométricos, possibilita uso de menor dose de simpaticomiméticos, reduz o tempo de permanência no serviço de emergência e reduz o número de internações e de retornos à emergência. Revisão sistemática mostrou que se a administração do corticosteroide for feita na primeira hora no atendimento de emergência, haverá redução significativa na taxa de admissão hospitalar. Por se apresentar em forma injetável, o seu uso se aplica em casos de asma aguda grave, principalmente, quando não há resposta satisfatória com nebulização de beta2-adrenérgicos, sendo uma alternativa aos corticoides orais^{21, 24-28} (ver monografia, página 955).

Prednisolona é um metabólito endócrino que possui ação anti-inflamatória. É disponível na forma farmacêutica líquida para uso pediátrico²¹. Para o tratamento da asma brônquica refratária e bronco espasmo relacionado (asma grave persistente) não controlado com altas doses de manutenção de corticosteroides inalados e um bronco dilatador em crianças, um corticosteroide oral (como prednisona, prednisolona, metilprednisolona) pode ser adicionado na

dose única de 1-2 mg/kg diária ou dividida em doses. Um curso de terapia curto com corticosteroide oral (usualmente de 3-10 dias) deveria ser continuado até que a criança atinja a taxa de fluxo respiratório de 80%, ou até que os sintomas se resolvam²⁹ (ver monografia, página 727).

Prednisona é um fármaco pertencente à classe dos corticosteroides de ação sistêmica, podendo ser utilizado no tratamento de diversas patologias, inclusive a asma. Devido ao estabelecimento do uso de corticoides inalatórios como primeira escolha para o controle em longo prazo da asma persistente, os corticoides orais, como a prednisona, são recomendados como adjuvantes dos beta-agonistas de curta duração para acelerar a recuperação e prevenir a recorrência de crises em pacientes com asma moderada ou grave e em casos de asma grave refratária ao tratamento de primeira linha, sendo usados em tratamento contínuo. Além do uso no controle da doença, a prednisona também consiste em uma alternativa na remissão das crises de asma, tendo eficácia comprovadamente semelhante aos corticosteroides injetáveis, havendo apenas diferenças farmacocinéticas^{21, 24-28} (ver monografia, página 915).

Salbutamol ou albuterol, que consiste em mistura racêmica e levalbuterol (o R-enantiômero) são aminas simpaticomiméticas que estimulam receptores β -adrenérgicos. Esses fármacos são β_2 -agonistas relativamente seletivos. Sulfato de albuterol é usado por inalação oral para o manejo sintomático do broncoespasmo em pacientes com doença reversível das vias aéreas e para prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício¹⁹. Albuterol solução para nebulização é usada para o tratamento sintomático e controle do bronco espasmo agudo, potencialmente recorrente em pacientes com doença obstrutiva das vias aéreas, bronquite pulmonar, enfisema pulmonar e fibrose cística. Administração de broncodilatador beta-agonista adrenérgico via nebulização geralmente é reservado para pacientes com doença grave que não respondem adequadamente a terapia mais convencional e para pacientes (ex. crianças) que acham difícil ou são incapazes de inalar adequadamente o fármaco oralmente via inalador. Revisões da Cochrane e evidências clínicas indicadas no Clinical Evidence demonstram a eficácia do Salbutamol e de outros beta-adrenérgicos na remissão e controle das exacerbações da asma, sendo mais eficiente a formulação para inalação devido ao início de ação mais rápido por atingir o sítio de ação diretamente. Apesar da sua comprovada eficácia, estudos apontam o uso do Salbutamol apenas para casos de asma intermitente, sendo usado nas crises, não sendo vantajoso o uso regular e contínuo do fármaco^{25, 27, 30-34}. Em estudos clínicos de sulfato de salbutamol inalado via nebulização em crianças asmáticas de 3 anos ou mais de idade, melhora dos índices de função pulmonar (FEV ou PEFr) ocorreu em 2-20 minutos após doses únicas do fármaco nebulizado³⁵ (ver monografia, página 995).

Referências

1. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute/World Health Organization. Updated 2009. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1561>>. Acesso em: 22 mar. 2010.
2. ASMA: tratamiento. *Bol. Ter. Andal. Monograf.* Granada, n. 9, p. 1-27, 1996. Disponível em: <<http://www.easp.es/web/documentos/MBTA/00001175documento.Asma.pdf>>.
3. BOLDÚ MITJANS, J.; TERUEL GONZÁLEZ, F. E. Bases del tratamiento del paciente con asma bronquial en atención primaria. *Bol. Inf. Farmacoter. Navarra*, v. 7, n. 4, p. 1-14, 1999. Disponível em: <http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+7/BIT+7+4.htm>.

4. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Clinical Practice Guidelines. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda, Maryland, 1997. 153 p. (NIH Publication 97-4051). Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/epr-2/asthgdln_archive.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2010.
5. SEALE, J. P. Anticholinergic bronchodilators. *Aust. Prescr*; v. 26, n. 2, p. 33-35, 2003. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/648.pdf>> Acesso em: 15 mar. 2010.
6. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Full Report*. Bethesda, Maryland, 2007. 440 p. Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>>. Acesso em: 05 abr. 2010.
7. BRITISH THORACIC SOCIETY. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *101 British Guidelines on the management of asthma: a national clinical guideline*. London: British Thoracic Society, 2008. 132 p. Revisado em junho de 2009. Disponível em: <<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>>. Acesso em: 05 abr. 2010.
8. RODRIGO, G.; RODRIGO, C.; BURSCHTIN, O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am. J. Med.*, v. 107, p. 363-370, 1999.
9. RODRIGO, G. J.; CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*, v. 60, n. 9, p. 740-746, 2005.
10. STOODLEY, R. G.; AARON, S. D.; DALES, R. E. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation; a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann. Emerg. Med.*, v. 34, n. 1, p. 8-18, 1999.
11. BARNES, P. J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.*, v. 148, p. 245-254, 2006.
12. VAN DER VELDEN, V. H. Glucorticoids: mechanism of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm.*, v. 7, p. 229-237, 1998.
13. DONAHUE, J. G.; WEISS, S. T.; LIVINGSTON, J. M. et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA*, v. 277, p. 887-891, 1997.
14. SUISSA, S.; ERNST, P.; BENAYOUN, S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.*, v. 343, p. 332-336, 2000.
15. LIPWORTH, B. J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, v. 159, p. 941-955, 1999.
16. BARNES, N. C. The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. *Prim. Care Respir. J.*, v. 16, p. 149-154, 2007.
17. DERENDORF, H.; NAVE, R.; DROLLMANN, A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* v. 28, p. 1042-1050, 2006.
18. PAUWELS, R. A.; YERNAULT, J. C.; DEMEDTS, M. G. et al. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v. 157, n. 3, Pt 1, p. 827-832, 1998. Disponível em: <<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/157/3/827>>. Acesso em: 22 mar. 2010.
19. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention*. NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2002. (NIH/NHLBI Publication No. 02-3659). Disponível em: <<http://www.ginasthma.com>>.
20. ADAMS, N. P.; BESTALL, J. B.; JONES, P. W. Inhaled beclomethasone *versus* placebo for chronic asthma. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. n. 1, art. CD002738, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD002738/frame.html>>.
21. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX System*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2009. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.

22. ADAMS, N. P.; BESTALL, J. B.; JONES, P. W. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* n. 1, art. CD002879, 2001.
23. BROGDEN, R. N.; HEEL, R. C.; SPEIGHT, T. M. et al. Beclomethasone dipropionate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy after a decade of use in asthma and rhinitis. *Drugs*, v. 28, p. 99-126, 1984.
24. GIBSON, P. G. Corticosteroids – clinical applications: exacerbations of asthma in adults. *Aust Prescr.*, v. 19, p. 44-47, 1996.
25. ROWE, B. H.; SPOONER, C.; DUCHARME, F. et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. n. CD000195, 2001. DOI:10.1002/14651858.CD000195.pub3.
26. DENNIS, R. J.; SOLARTE, I.; FITZGERALD, J. M. Asthma in adults. Systematic review. *Clinical Evidence* (Online), pii. 1501, Aug. 15, 2007. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/pmc/2007/08/1501>>. Acesso em: 22 mar. 2010.
27. KEELEY, D.; MCKEAN, M. Asthma and other wheezing disorders in children. Systematic review. *Clinical Evidence*, n. 14, p. 238-262 2005. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501.jsp>>. Acesso em: 22 mar. 2010.
28. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
29. McEVOY, G.K. (Ed.). *AHFS drug information 2009*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2009. Disponível em: <<http://online.statref.com/EULA/EULA.aspx?Fxd=1&SessionId=EC0C3FETE0BLZSDK&Path=/Toc.aspx>>.
30. WALTERS, E. H.; WALTERS, J. A. E.; GIBSON, P. G. et al. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. n. CD001285, 2003. DOI: 10.1002/14651858.CD001285.pub3.
31. CAMARGO, C. A.; SPOONER, C.; ROWE, B. H. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. n. CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115.pub4.
32. WALTERS, E. H.; GIBSON, P. G.; LASSERSON, T. J. et al. E. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. n. CD001385. DOI: 10.1002/14651858.CD001385.pub4.
33. DENNIS, R. J.; SOLARTE, I.; RODRIGO, G. Asthma in adults. *Clinical Evidence*. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/rdc/1501/1501.jsp>>.
34. PLOTNICK, L.; DUCHARME, F. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. n. CD000060. DOI: 10.1002/14651858.CD000060.pub2.
35. BANKS, J. R. Low-dose levalbuterol in children with asthma: safety and efficacy in comparison with placebo and racemic albuterol *Pediatrics*, v. 112, p. 480-481, 2003.

17.2 Agentes tensoativos pulmonares e outros que atuam na síndrome do desconforto respiratório em neonatos

Mirian Parente Monteiro

Betametasona, exerce potente atividade glicocorticoide e insignificante mineralocorticoide. Tem sido usada em grávidas sob risco de parto prematuro (ver item 3.2, página 96) (ver monografia, página 355).

Surfactantes pulmonares são compostos com propriedades similares aquelas de substâncias naturais com ação surfactante encontradas no pulmão as quais auxiliam a manter a patência das vias aéreas reduzindo a tensão superficial

dos fluidos pulmonares. Bebês prematuros têm deficiência de surfactante de tal forma que os alvéolos podem colapsar levando ao desconforto respiratório. Surfactantes pulmonares exógenos são usados no tratamento da síndrome do desconforto respiratório (SDR) em bebês prematuros, e podem também ser usados para prevenção nos bebês em risco de desenvolver a síndrome. A SDR pode ser contornada ou prevenida administrando-se um substituto de surfactante natural através de tubo endotraqueal. O primeiro surfactante artificial foi o colfosceril palmitato. Revisão sistemática de 8 estudos aleatorizados concluiu que a terapia profilática com surfactante em bebês sob risco de desenvolver SDR tem um efeito maior na melhoria dos desfechos clínicos do que o uso de surfactantes administrados seletivamente aos bebês com SDR já estabelecida¹. O uso profilático de surfactantes tem mostrado decrescer o risco de pneumotórax, enfisema intersticial pulmonar e mortalidade. A ventilação mecânica pode contribuir para injúria nos bebês prematuros com SDR, e uma outra revisão sistemática² de 6 estudos aleatorizados concluiu que utilizar precocemente terapia surfactante com desintubação para pressão positiva das vias aéreas está associada com menos necessidade de ventilação mecânica, menor incidência de displasia bronco pulmonar e menos síndromes respiratórias comparada com uso posterior e seletivo do surfactante quando a SDR já agravou-se requerendo ventilação mecânica. O beractanto é um surfactante derivado de pulmão de vaca, enquanto alfa poractanto é derivado de pulmão de porco³. Em estudo com 146 bebês com SDR a mortalidade no 28º dia foi 31% no grupo que recebeu alfa poractanto comparado com 51% no grupo de bebês que não tinham recebido o tratamento⁴. Se os bebês não respondem a primeira dose do surfactante, metade da dose pode ser dada após 12 e 24 horas. Bebês que receberam doses repetidas tiveram menor taxa de mortalidade no 28º dia do que aqueles que receberam dose única (13% *versus* 21%)⁵. Além disso, revisão sistemática⁶ de 3 estudos mostrou que doses múltiplas do surfactante têm maior benefício que uma dose única.

Beractanto no tratamento da SDR é tão efetivo quanto o colfosceril palmitato em reduzir morte e displasia broncopulmonar⁷. O desfecho da prevenção ou tratamento pode ser influenciado pelo peso ao nascer e uso de esteroides antes do parto. Muitos dos efeitos adversos do beractanto são relacionados ao esquema de dose. Desconectar o ventilador para administrar beractanto pode resultar em bradicardia ou queda na saturação de oxigênio. Em alguns estudos, a taxa de hemorragia intracraniana tem sido maior em pacientes tratados com beractanto do que no grupo controle. Esse efeito não é visto quando resultados de todos os ensaios controlados são agrupados. A síndrome de aspiração do mecônio produz desconforto respiratório em crianças nascidas a termo ou tardiamente e é uma consequência das perturbações do sistema surfactante pulmonar. Doses em bolo de surfactante pulmonar exógeno são de benefício em algumas crianças sob ventilação, embora lavagem pulmonar com surfactantes diluídos ainda esteja sob investigação⁸. Revisão sistemática de 4 estudos controlados randomizados avaliando o efeito dos surfactantes pulmonares encontraram resultados encorajadores, embora comparação com outros tratamentos estabelecidos para síndrome de aspiração do mecônio permaneça por ser realizada⁹ (ver monografia, página 422).

Alfaporactanto utilizado em bebês com risco de SDR mostrou que a taxa de mortalidade neonatal foi 15% quando o fármaco foi usado para profilaxia e 25% quando o mesmo foi usado para tratamento. Entretanto, a profilaxia não tem uma vantagem significativa na prevenção da doença pulmonar crônica do recém-nascido¹⁰. Os clínicos têm a escolha de usar beractanto ou poractanto. Ensaios comparativos sugerem que poractanto melhora a oxigenação mais rapidamente^{11,12}. Alfaporactanto endotraqueal moderadamente melhora a oxige-

nação em algumas crianças com SDR agudo secundário a doença pulmonar ou sistêmica¹³ (ver monografia, página 382).

Referências

1. SOLL, R.; MORLEY, C. J. Prophylactic *versus* selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 2, 2001.
2. STEVENS, T. P. et al. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 4, 2007.
3. PORACTANT alfa. *Aust Prescr*, v. 28, n. 3, p. 77-78, 2005.
4. COLLABORATIVE EUROPEAN MULTICENTER STUDY GROUP. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, v. 82, p. 683-691, 1988.
5. SPEER, C. P.; ROBERTSON, B.; CURSTEDT, T. et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single *versus* multiple doses of Curosurf. *Pediatrics*, v. 89, p. 13-20, 1992.
6. SOLL, R.; ÖZEK, E. Multiple *versus* single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 1, 2009.
7. HORBAR, J. D.; WRIGHT, L. L.; SOLL, R. F.; WRIGHT, E. C. et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatrics* 1993;123:757-66.
8. DARGAVILLE, P. A.; MILLS, J. F. Surfactant therapy for meconium aspiration syndrome: current status. *Drugs*, v. 65, p. 2569-2591, 2005.
9. EL SHAHED, A. I.; DARGAVILLE, P.; OHLSSON, A. et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Issue 3, p. CD002054, 2007.
10. EGBERTS, J.; BRAND, R.; WALTI, H. et al. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics*, v. 100, n. 1, about e4 p., 1997. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/100/1/e4>>.
11. SPEER, C. P.; GEFELLER, O.; GRONECK, P. et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch. Dis. Child.*, v. 72, p. F8-13, 1995.
12. RAMANATHAN, R.; RASMUSSEN, M. R.; GERSTMANN, D. R. et al. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) *versus* beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am. J. Perinatol.*, v. 21, p. 109-119, 2004.
13. LÓPEZ-HERCE, J. et al. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch. Dis. Child.*, v. 80, p. 248-252, 1999.

17.3 Preparações nasais

As ações de corticosteroides tópicos na rinite alérgica incluem o alívio da inflamação, um decréscimo da permeabilidade capilar e da produção de muco, e vasoconstrição; inibem a resposta a exposição aos alérgenos, seja imediata ou tardia. Corticosteroides são primeira-linha de tratamento para profilaxia da rinite alérgica moderada e/ou persistente. Na rinite alérgica sazonal, devem ser iniciados pelo menos 2 semanas antes do período de pólen e tomados regularmente durante toda a estação. Aqueles aplicados intranasalmente incluem beclometasona¹, budesonida², flunisolida, fluticasona, nometasona e triamcinolona³. Nas doses recomendadas, os efeitos adversos são brandos e transitórios, e os efeitos sistêmicos não são um risco; sprays aquosos podem causar menos efeitos locais que os aerossóis pressurizados. O tratamento da rinite alérgica com corticosteroides oral ou parenteral tem sido reservado para tratamentos curtos so-

mente em circunstâncias especiais, embora essa prática venha sendo contestada por alguns. Rinite pode ser de origem alérgica ou não alérgica. A rinite alérgica é uma reação de hipersensibilidade Tipo I. Reações imediatas (espirros, rinorréia, e congestão nasal) e tardias (congestão nasal) podem ser provocadas. Pode ser sazonal ou perene e em muitos pacientes, irá frequentemente co-existir com conjuntivite. Um grande número de mediadores inflamatórios estão envolvidos na patogênese da rinite e não há um único fármaco que seja completamente efetivo no alívio dos sintomas. A rinite não-alérgica pode ser dividida em eosinofílica ou não-eosinofílica. O manejo da rinite não-alérgica é similar ao da rinite alérgica apesar dos diferentes mecanismos envolvidos na sua etiologia. A rinite e a sinusite podem coexistir e aparecem simultaneamente na maioria das pessoas; por este motivo, a terminologia atualmente correta é rinosinusite. A rinosinusite é um problema sanitário significativo e de importância crescente que agrega uma elevada carga financeira para a sociedade. Corticosteroides tópicos são frequentemente terapia de primeira linha especialmente se a congestão nasal é uma característica dominante. O papel de anti-histamínicos é mais limitado. Embora simpaticomiméticos intranasais venham sendo usados estes deveriam, geralmente, ser evitados devido ao risco de congestão rebote. Simpatomiméticos orais são ineficazes. Outras terapias empregadas incluem a capsaicina tópica e duchas nasais com solução salina e bicarbonato de sódio⁴. Comparado com placebo corticosteroides intranasais são mais efetivos em melhorar sintomas nasais e oculares. Comparados entre si diferentes corticosteroides intranasais parecem igualmente efetivos em melhorar sintomas nasais⁵ e são considerados relativamente seguros. Efeitos adversos locais usualmente são moderados e incluem irritação da mucosa e epistaxe. A perfuração do septo nasal é rara. Embora esteroides intranasais possam resultar em biodisponibilidade sistêmica, nenhum efeito adverso significativo foi reportado sobre o metabolismo ósseo⁶.

Beclometasona em vários estudos têm mostrado eficácia no tratamento da rinite alérgica sazonal e perene e na rinite não alérgica em adultos e crianças^{7,8} (ver monografia, página 648).

Na comparação de beclometasona com placebo o *Clinical Evidence* compilou 15 ensaios aleatorizados controlados. Todos indicaram que beclometasona melhorou significativamente os escores de gravidade dos sintomas nasais quando comparado ao placebo em períodos que variaram de 14 a 35 dias⁵. Três ensaios clínicos aleatorizados e controlados compararam os efeitos intranasais de beclometasona com budesonida. O primeiro destes, com 52 pessoas, não encontrou diferença significativa entre grupos com sintomas nasais, não considerando espirros, o que favoreceu a budesonida comparada com a beclometasona ($P < 0,05$)⁹. O Segundo ensaio aleatorizado controlado com 88 pessoas constatou que budesonida intranasal reduziu significativamente, o nariz escorrendo, a prurido no nariz, e espirros quando comparado com beclometasona intranasal ($P < 0,01$, mas não encontrou diferença significativa entre os grupos quanto ao nariz obstruído ($P = 0,42$), e encontrou uma eficácia global semelhante (muito ou totalmente efetivo: 85% com budesonida *versus* 82% com beclometasona¹⁰). O terceiro ensaio aleatorizado controlado (61 pessoas) encontrou escores de sintomas nasais similares entre os grupos (de 0 [nenhum] a 3 [grave/contínuo]; média diária de escore nasal: 0,34 com budesonida *versus* 0,3 com beclometasona¹¹). Dipropionato de beclometasona (BDP) administrado uma ou duas vezes ao dia proporcionou alívio semelhante de sintomas nasais em pacientes com rinite alérgica sazonal^{12,13}. Ensaio randomizado com 60 adultos comparou o uso regular de beclometasona com o uso “se necessário”. O uso regular do fármaco demonstrou eficácia levemente melhor embora isso não tenha sido estatisticamente significativo. O uso “se necessário” pode proporcionar controle razoável dos sintomas alérgicos para a maioria dos pacientes¹⁴.

Budesonida em ensaios clínicos de curta duração têm demonstrado maior eficácia do que com beclometasona no tratamento da rinite⁶. Em ensaio duplo-cego, budesonida 200mcg duas vezes/dia foi comparada com dipropionato de beclometasona 100mcg, quatro vezes ao dia por 3 semanas em 91 pacientes com febre do feno. Budesonida foi significativamente mais ativa que a beclometasona¹⁵. Em estudo controlado envolvendo 61 pacientes tratados com budesonida aerossol nasal em doses acima de 100mcg duas vezes ao dia, essa foi superior a beclometasona aerossol nasal nas mesmas doses na rinite induzida por pólen. A superioridade da budesonida foi considerada em termos de potência clínica, uma vez que menos doses do fármaco foi requerido para manter o controle de sintomas nasais. Efeitos colaterais foram moderados com ambos os agentes, entretanto ardência da mucosa nasal ocorreu mais frequentemente com budesonida¹⁶ (ver monografia, página 434).

Budesonida 200mcg duas vezes ao dia, uso intranasal foi comparado com dipropionato de beclometasona 200mcg duas vezes ao dia no tratamento da rinite alérgica sazonal por um período de 3 semanas. Budesonida foi significativamente melhor em termos de redução de sintomas como nariz escorrendo, prurido no nariz e espirros. Reações adversas foram transitórias e similares entre os dois grupos¹⁷.

Cloreto de sódio: a mucosa nasal é sensível a mudanças na temperatura atmosférica e umidade e ambos os fatores isoladamente podem causar congestão nasal. O nariz e os seios nasais produzem 1 litro de muco em 24 de horas e muito disso escoam silenciosamente para o estômago via nasofaringe. Leves mudanças na via aérea nasal acompanhada pela presença de muco passando pela nasofaringe faz com que pacientes sejam imprecisamente diagnosticados como portadores de rinite crônica. Esses sintomas são particularmente perceptíveis nos últimos estágios do resfriado comum. Cloreto de sódio 0,9% administrado como gotas nasais ou spray pode aliviar a congestão nasal por ajudar a liquefazer a secreção mucosa¹⁸ (ver monografia, página 505).

Referências

1. BROGDEN, R. N.; HEEL, R. C.; SPEIGHT, T. M. et al. Beclomethasone dipropionate. A reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy after a decade of use in asthma and rhinitis. *Drugs*, v. 28, p. 99-126, 1984.
2. BROGDEN, R. N.; MCTAVISH, D. Budesonide: an updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs*, v. 44, p. 375-407, 1992.
3. AL SAYYAD, J. J.; FEDOROWICZ, Z.; ALHASHIMI, D. et al. Esteroides nasales tópicos para la rinitis alérgica intermitente y persistente en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Número 2, 2008. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <<http://www.update-software.com>>. Acesso em: 07 abr. 2010.
4. KLASCO, R. K. (Ed.). *Martindale: the extra pharmacopoeia*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1972-2009. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites?cust=capes&area=csaude&db=drugpoints&publisher=hcs&action=login&authype=ip&atyle=capes>>.
5. SHEIKH, A.; PANESAR, S. S.; SALVILLA, S. Hay fever in adolescents and adults: ear, nose, and throat disorders. *Clinical Evidence*, v. 11, about 56 p., 2009. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/ent/0509/0509-get.pdf>>.
6. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX System*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1972-2009. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
7. WEINER, J. M.; ABRAMSON, M. J.; PUY, R. M. Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, London, v. 317, p. 1624-1629, 1998.

8. EDWARDS, T. B. Effectiveness and safety of beclomethasone dipropionate, an intranasal corticosteroid, in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Clin. Ther.*, v. 17, n. 6, p. 1032-1041, 1995.
9. PIPKORN, U. Hay fever treatment with budesonide and beclomethasone dipropionate twice daily – a clinical comparison. *Rhinology*, v. 21, p. 335–340, 1983.
10. MCARTHUR, J. G. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Otolaryngol.*, v. 19, p. 537–542, 1994.
11. VANZIELEGHEM, M. A.; JUNIPER, E. F. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate nasal aerosols in ragweed-induced rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 79, p. 887–892, 1987.
12. CHERVINSKY, P. Clinical review of once-daily beclomethasone dipropionate for seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.*, v. 18, n. 5, p. 790-796, 1996.
13. PRENNER, B.; CHERVINSKY, P.; HAMPEL Jr, F. C. et al. Double-strength beclomethasone dipropionate (84 µg/spray) aqueous nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 98, p. 302–308, 1996.
14. JUNIPER, E.; GUYATT, G.; ARCHER, B. et al. Aqueous beclomethasone dipropionate in the treatment of ragweed pollen-induced rhinitis: Further exploration of “as needed” use. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 92, n. 1, p. 66-72, 1993.
15. PIPKORN, U.; RUNCICRANTZ, H. Budesonide and beclomethasone dipropionate in hay fever – a single blind comparison. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.*, v. 122, p. 211–220, 1982.
16. VANZIELEGHEM, M. A.; JUNIPER, E. F. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate nasal aerosols in ragweed-induced rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 79, n. 6, p. 887-892, 1987.
17. MCARTHUR, J. G. A comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, v. 19, n. 6, p. 537-542, 1994.
18. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.

**MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE OS
SISTEMAS ENDÓCRINO E REPRODUTOR**

18 MEDICAMENTOS QUE ATUAM SOBRE OS SISTEMAS ENDÓCRINO E REPRODUTOR

Miriam de Barcellos Falkenberg

18.1 Hormônios hipofisários e relacionados

Leuprorrelina é análogo injetável do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) com boa eficácia em miomatose uterina. Revisão sistemática Cochrane¹ mostrou que o uso do análogo, por 3 a 4 meses antes da cirurgia, melhorou o hematócrito e a 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. Outra revisão comparando leuprorrelina com moduladores seletivos de receptores estrogênicos concluiu não haver prova de que apresentassem melhor eficácia ou segurança do que leuprorrelina no tratamento de miomas; a conclusão deveu-se às limitações dos ensaios clínicos encontrados². Leuprorrelina também faz parte da terapia paliativa de tumores que respondem aos hormônios, como câncer de próstata. O análogo de longa ação pode dessensibilizar vias sinalizadoras de gonadotrofina, inibindo a secreção desta e diminuindo a produção de esteroides gonadais, sendo indicado em crianças com puberdade precoce dependente de gonadotrofina³ (ver monografia, página 357).

18.2 Hormônio tireoidiano, medicamentos antitireoidianos e adjuvantes

Propranolol é indicado no tratamento paliativo do hipertireoidismo, para melhorar rapidamente sintomas adrenérgicos, como taquicardia, tremor e ansiedade. Sem efeito sobre a secreção dos hormônios tireoidianos, o tamanho do bócio ou a 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 hemodinâmico⁴. Betabloqueadores não seletivos como propranolol reduzem efeitos cardíacos e não cardíacos de tirotoxicose; bloqueadores cardiosseletivos como metoprolol e esmolol também podem ser efetivos. O uso deve ser criterioso, especialmente nos pacientes com insuficiência cardíaca, pois pode haver risco de exacerbação⁵ (ver monografia, página 594).

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 frequentemente, depois de o hipertireoidismo ter sido controlado com tionamidas. É administrado nos 7 a 10 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, 2 a 3 vezes ao dia. A ação antitireoidiana do iodeto é perdida em poucos dias ou semanas de uso, e por essa razão não pode ser empregado por períodos maiores⁶ (ver monografia, página 781).

Levotiroxina faz reposição hormonal em casos de hipotireoidismo. Seu emprego como terapia supressora com vistas na redução do tamanho da glândula permanece controvertida em razão da grande variedade de resultados. Levotiroxina é tratamento de escolha para o hipotireoidismo causado por tireoidite autoimune de Hashimoto, na fase final da doença de Graves, e pelo uso de iodo radioativo e de alguns medicamentos (iodeto, contrastes radiográficos, amioda-

rona, lítio, fenilbutazona). Tiroxina (T4) tem meia-vida mais longa (6-7 dias) que triiodotironina (T3), na qual se converte, facultando o ajuste de dose e tendo menos risco de induzir hipertireoidismo. Triiodotironina é menos empregada em reposição prolongada por exigir maior número de tomadas diárias, ter custo mais elevado e induzir mais frequentemente hipertireoidismo; pode ser usada quando se deseja início ou término de ação mais rápidos⁶. Em recém-nascidos, levotiroxina é indispensável no tratamento de hipotireoidismo congênito para garantir o desenvolvimento neurológico normal, ou quase normal, prevenindo retardo mental⁷. Em ensaio clínico⁸ que testou três doses de levotiroxina em 83 pacientes com hipotireoidismo congênito, a mais alta delas (10,1-15,0 microgramas/kg/dia) associou-se a quociente 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 levotiroxina. Revisão Cochrane⁹ de ensaios em que pacientes com hipotireoidismo subclínico receberam terapia de reposição não mostrou redução de morbidade cardiovascular, alteração de sintomas ou qualidade de vida; o tratamento pareceu melhorar alguns parâmetros do perfil lipídico e do ecocardiograma (ver monografia, página 811).

Propiltiouracila é 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 tireoide e secreção excessiva de TSH⁷. A principal causa de hipertireoidismo durante a gravidez é a doença de Graves, estando associada a aumento de mortalidade fetal. Propiltiouracila tem sido o tratamento de escolha, por sua menor passagem transplacentária em relação ao tiamazol. Em doses maiores, suas concentrações na tireoide fetal podem produzir bócio e hipotireoidismo no concepto. Por isso, utiliza-se a menor dose possível capaz de manter tiroxina livre no limite superior da normalidade (a dose requerida para controlar a doença é geralmente menor do que fora da gravidez). Dose diária superior a 400 mg de propiltiouracila sugere a necessidade de tireoidectomia subtotal, preferentemente no segundo trimestre (para evitar possível indução de parto prematuro)⁴. O iodo radioativo está contraindicado pelo risco de causar hipotireoidismo no feto. Propiltiouracila é o fármaco de escolha na crise tireotóxica (sendo associado a iodeto, dexametasona e betabloqueadores), por sua ação adicional de inibir a conversão periférica de levotiroxina em triiodotironina. Em 2008, nos Estados Unidos, 101.000 pessoas receberam propiltiouracila, havendo 22 notificações à agência FDA de efeitos adversos hepáticos graves em 20 anos, o que se acredita estar relacionado à subnotificação; a prevalência de tais efeitos em crianças parece consideravelmente maior¹⁰ (ver monografia, página 920).

18.3 Insulinas e antidiabéticos orais

Incluem medicamentos indicados para controle dos quatro subtipos de diabetes *mellitus*: 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 betapancreáticas ou da ação de insulina e doenças do pâncreas exócrino) e tipo 4 (diabete da gravidez)¹¹. Com o advento de insulina e antibióticos, aumentou a longevidade de pacientes diagnosticados com diabetes, resultando no desenvolvimento das complicações crônicas da doença, subdivididas em macrovasculares e microvasculares. Problemas cardiovasculares e renais tornaram-se causas mais frequentes de morte, enquanto cegueira e amputação de membros inferiores levam muitos pacientes à invalidez. Assim, o enfoque contemporâneo não se reduz ao controle glicêmico, mas inclui

a prevenção primária e secundária das complicações da doença, indicando ainda o diabetes como fator de risco para doença cardiovascular. Atualmente, os desfechos 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, enfarte do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica), diminuição de efeitos adversos (hipoglicemia e ganho de peso), além de repercussão física, emocional e social da doença e do tratamento para o indivíduo e sua família. Para alcançar tais resultados, aplica-se dieta, atividade física, esquemas flexivos 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 farmacológica em diabetes tipo 2^{12, 13}. Dados sobre o efeito preventivo de alimentos íntegros em relação ao desenvolvimento da doença são inconsistentes, necessitando-se de ensaios controlados aleatórios adequadamente planejados para identificar subgrupos genéticos da população de risco que seriam mais sensíveis a uma intervenção dietética¹⁴. Meta-análise¹⁵ revelou benefício significativo do exercício físico no controle glicêmico, bem como redução de triglicerídeos (mas não do colesterol) e da adiposidade visceral em pacientes com diabetes tipo 2. As insulinas têm benefício definido em diferentes tipos de diabetes, enquanto sulfonilureias de segunda geração são a escolha no tratamento de diabetes tipo 2. As provas de melhor eficácia ou menor incidência de hipoglicemia de sulfonilureias mais novas são de baixa qualidade, mas há demonstrações de moderada qualidade de que glimepirida e gliclazida apresentem efetividade semelhante na redução da hemoglobina glicosilada¹⁶. Metformina tem benefício definido no tratamento de diabetes tipo 2 em pacientes obesos¹³. Outros antidiabéticos orais são considerados coadjuvantes, até porque ainda faltam estudos que levem em conta efeitos de longo prazo e desfechos primordiais¹².

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 sistemática¹⁷ que comparou metformina a dieta isolada ou placebo, houve diminuição de hemoglobina glicosilada. Não ocorreu 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 macrovasculares associados a diabetes (32%), morte por diabetes (42%) e mortalidade geral (36%) do que insulina ou sulfonilureias em diabetes tipo 2¹⁸; relacionou-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 Cochrane¹⁹ 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 sulfonilureias ou insulina para desfechos relacionados a diabetes ($p = 0,009$) e mortalidade de todas as causas ($p = 0,03$). Benefício significativo também foi encontrado sobre controle glicêmico, peso corporal, dislipidemia e pressão arterial diastólica; sulfonilureias, inibidores da alfa-glicosidase, tiazolidinodionas, meglitinidas, insulina e dieta apresentaram menor benefício sobre controle de glicemia, peso corporal e teores lipídicos que metformina. Acidose láctica é considerada evento raro, desde que se respeitem contraindicações, tais como insuficiências renal e hepática, história prévia de acidose láctica de qualquer causa, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica. Revisão Cochrane²⁰ de 206 estudos comparados e de coorte não

encontrou casos fatais e não-fatais de acidose láctica em 47.846 pacientes-ano sob uso de metformina ou em 38.221 pacientes-ano em grupo controle. Não há prova consistente de que metformina esteja relacionada a risco aumentado de acidose láctica e graus elevados de lactato quando se compara a outros tratamentos antidiabéticos (ver monografia, página 572).

Glibenclamida e gliclazida. As sulfonilureias de segunda geração apresentam o mesmo mecanismo de ação e, consequentemente os mesmos efeitos. Destinam-se ao tratamento de diabetes tipo 2, sendo primeira escolha quando há perda de peso e teores glicêmicos mais elevados, indicando secreção deficiente de insulina. Sua eficácia no controle de sintomas é incontestável¹⁸. Todos os agentes têm eficácia e toxicidade similares. Sua farmacocinética também é semelhante: todos são metabolizados no fígado e os metabólitos se excretam pelo rim. Embora tenham meias-vidas curtas (3 a 5 horas), os efeitos hipoglicêmicos perduram por 12 a 24 horas, permitindo administração diária. Portanto, são praticamente intercambiáveis, preferindo-se glibenclamida por ser mais testada. No entanto, esta, comparativamente à gliclazida, está relacionada a maior risco de hipoglicemia, sobretudo em idosos²¹. Algumas sulfonilureias (clorpropamida, glipizida e glibenclamida) mostraram-se tão eficazes quanto insulina em reduzir risco de complicações microvasculares em diabetes tipo 2¹⁸; nesse estudo, sulfonilureias não aumentaram índices de enfarte do miocárdio ou morte relacionada ao diabetes e seus autores indicaram glibenclamida no tratamento de pacientes diabéticos tipo 2, entre 25 e 65 anos, sem sobrepeso. Porém, em obesos, sulfonilureias e insulina não superaram os resultados de dieta na redução de desfechos maiores²². Estudo²³ analisou a substituição de glibenclamida por gliclazida em pacientes com diabetes tipo 2 internados. Ambos os grupos mostraram efeitos de similitude sobre os teores 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 ação da gliclazida^{24, 25}. Em estudo de coorte²⁶, verificou-se a mortalidade de diabéticos tipo 2 em tratamento com diferentes sulfonilureias combinadas 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, com aproximadamente 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 ocorreu no tratamento com glibenclamida, mas somente em pacientes com cardiopatia isquêmica prévia²⁷. Glibenclamida parece produzir maior risco de hipoglicemia que glimepirida (porém a comprovação é de baixa qualidade)¹⁶ (ver monografias, página 738 e página 741).

Insulina humana NPH e insulina humana regular – insulina regular ou cristalina, de ação rápida, está indicada em cetoacidose, gravidez e trabalho de parto, situações de emergência, em combinação com insulinas de ação média ou prolongada, em bombas de infusão subcutânea e em tratamento tipo bolo antes das refeições. A insulina isófana (NPH), de ação média, é usada em tratamento de manutenção para controle glicêmico basal. No estudo DCCT²⁸ que avaliou pacientes com diabetes tipo 1, insulina (3 ou mais injeções diárias ou bomba de infusão) mostrou benefício definido em prevenção primária e secundária de complicações microvasculares e macrovasculares. No estudo UKPDS 32, realizado com diabéticos tipo 2, a insulina em regime intensivo propiciou a mesma proteção que sulfonilureias; a partir de então, mais pessoas passaram a usar insulina quando o tratamento oral se mostrava insuficiente, apesar de tal conduta aumentar a frequência de hipoglicemia e o ganho de peso¹⁸. Em outros estudos comparados, a insulina como tratamento inicial não mostrou vantagem

sobre tratamento oral¹⁶. Revisão sistemática²⁹ considerando a totalidade das provas (inclusive estudos de observação para complementar dados de estudos controlados aleatórios), a infusão subcutânea contínua de insulina tem algumas vantagens para adultos e crianças com diabetes tipo 1, mas não há comprovação de que seja melhor que injeções diárias de análogos de insulina no diabetes tipo 2 ou diabetes da gravidez, sendo necessários estudos de maior duração e com maior rigor de método. Revisão Cochrane³⁰ de estudos comparando insulina NPH com insulina glargina ou detemir não mostraram diferenças clinicamente relevantes entre o controle metabólico (hemoglobina glicosilada) e efeitos adversos entre os grupos; tampouco obteve-se constatação de benefícios dos análogos de ação prolongada em relação a mortalidade, morbidade, qualidade de vida ou custos. Outra revisão³¹ de estudos comparando insulina NPH e análogos de curta duração apontou apenas pequena diferença na hemoglobina glicosilada em favor dos análogos, mas os estudos eram de baixa qualidade quanto ao método e não avaliavam possíveis efeitos de longo prazo (como mortalidade ou complicações), pelo que os autores recomendaram cautela em relação aos novos análogos até que eficácia e segurança em longo prazo estejam bem estabelecidas (ver monografia, página 778).

18.4 Hormônios sexuais, antagonistas e medicamentos relacionados

18.4.1 Estrogênios

Estriol é aplicado sob forma de creme vaginal, para obtenção de melhora de sintomas urogenitais decorrentes de atrofia vaginal. Tem pequena absorção sistêmica e curta meia-vida, com menos efeitos adversos. Dose única diária, por tempo curto, não acarreta proliferação endometrial³². Revisão sistemática Cochrane³³ de 19 estudos comparou eficácia, segurança e aceitação 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 (ver monografia, página 672).

Estrogênios conjugados. Na última década, o enfoque da terapia de reposição hormonal (TRH) mudou, abandonando-se o seu uso prolongado para prevenção de doença cardiovascular, osteoporose e demência, pois tais indicações tinham por base estudos de observação. Atualmente recomenda-se utilizar a menor dose efetiva e reavaliar periodicamente o tratamento. No entanto, ainda se indicam estrogênios isolados ou combinados a progestogênios para controle de distúrbios vasomotores (fogachos), devendo ser prescritos por curto prazo a mulheres mais jovens e relativamente saudáveis. Para os sintomas urogenitais, estrogênios isolados têm preferência^{34, 35}, mas seu uso prolongado aumenta o risco de hiperplasia do endométrio³⁶. Revisão sistemática Cochrane³⁷ de 15 ensaios com estrogênios isolados ou combinados a progestogênios *versus* placebo mostrou aumento do risco de tromboembolismo venoso e evento coronariano (depois de um ano de uso), evento cerebrovascular (após de 3 anos), câncer de mama (após de 5 anos) e doença da vesícula biliar; em mulheres saudáveis acima de 65 anos, aumentou de modo significativo a incidência de demência. Uso em longo prazo de estrogênios isolados esteve relacionado a aumento do risco de tromboembolismo venoso, doença cerebrovascular e doença da vesícula biliar; os únicos benefícios estatisticamente significantes foram a redução da incidência de fraturas e (para a TRH combinada) de câncer de cólon. Em revisão Cochrane³³, a eficácia de diversas preparações estrogênicas no alívio de sintomas de atrofia vaginal foi confirmada, mas um dos estudos mostrou efeitos adversos significantes (sangramento uterino, dor mamária e dor no perineo) com creme de estrogênios conjugados, comparado a forma oral; outro estudo encontrou

significante superestimulação do endométrio quando creme de estrogênios conjugados foi comparado a anel vaginal contendo estradiol (ver monografia, página 673).

18.4.2 Progestogênio

Acetato de medroxiprogesterona (AMP) é progestogênio usado por via oral em casos de amenorreia secundária e sangramento uterino anormal. Por via intramuscular é utilizado para contracepção (injeção a cada três meses), com redução reversível da densidade mineral óssea³⁸. Pode ser usado isoladamente para tratar distúrbios vasomotores da menopausa, parecendo ser superior a placebo, mas em relação a estrogênio oral, para esta finalidade, a qualidade da constatação é fraca³⁹. No estudo WHI⁴⁰, a combinação de AMP a estrogênios conjugados esteve relacionada a menor risco de câncer colorretal. As provas contemporâneas mostram diferença entre os efeitos danosos sobre o metabolismo mineral ósseo e a incidência de fraturas causados por AMP oral e a forma de depósito injetável; isso é atribuído ao fato de AMP ser comumente usado com estrogênios que confeririam um efeito protetor^{41, 42, 43} (ver monografia, página 360).

18.4.3 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 2 semanas em hipogonadismo masculino. Seus efeitos têm variedade em jovens, adultos e idosos; em jovens, há o risco de soldadura das epífises, com cessação permanente do crescimento linear. Em idosos com teores séricos subnormais, a terapia relacionou-se a aumento da densidade mineral óssea e de massa magra, e decréscimo de massa gorda⁴⁴. O benefício supera em potência o risco em homens com hipogonadismo definido, mas naqueles em andropausa ou com hipogonadismo leve, a relação não é clara, pela curta duração dos estudos e sua pequena abrangência. Entre os riscos possíveis, inclui-se o de estimular o crescimento de câncer prostático não diagnosticado⁴⁵. Por seu efeito anabolizante, tem sido indicado para aumentar massa e força musculares em pacientes infectados por HIV⁴⁶. Há verificações de que, na mulher, androgênios inibem a proliferação do epitélio e o crescimento das mamas, sendo por isso indicado também no tratamento de tumores metastáticos de mama⁴⁷ (ver monografia, página 476).

18.4.4 Contraceptivos hormonais orais

A contracepção é prática amplamente realizada em todo o mundo. Mesmo assim, há número elevado de gravidezes não-desejadas, metade das quais termina por intervenção. O uso típico de métodos contraceptivos reversíveis tem índice de falha de 1,8. Em geral, a falha é consequente a uso inadequado, e não por inerente ineficácia do método. Altos índices de suspensão da contracepção provavelmente refletem insatisfação com os métodos disponíveis⁴⁸. As estimações de falha vêm diminuindo, provavelmente por novos enfoques que aumentam a adesão e propiciam maior aceitação de usuárias⁴⁹. O risco cardiovascular associado a contraceptivos orais levou a redução de doses e desenvolvimento de novos fármacos⁵⁰. Atualmente, existe mais opções contraceptivas do que há alguns anos⁵¹, devendo a escolha do método contraceptivo adequar-se às necessidades e condições das mulheres (gravidez proibida ou opcional para o casal, relação sexual eventual ou regular, constante ou não, com um ou mais parceiros, desejo de método contraceptivo de curto ou longo prazo). Idade, condição socioeconômica-cultural e estado de saúde são fatores que devem ser considerados no aconselhamento⁵². Na escolha da contracepção devem ser incluídos critérios específicos, tais como:

eficácia contraceptiva (teórica e de uso), segurança (efeitos adversos aceitáveis), reversão (retorno à fertilidade), conveniência (duração do método, modo de administração, presença de amenorreia ou sangramento semelhante ao menstrual), prevalência de contraindicações absolutas (intolerância a um ou mais componentes, osteoporose, trombose venosa profunda, hipertensão arterial, etc.), vantagens não-contraceptivas, custo suportável e acesso⁵³.

Etinilestradiol + levonorgestrel é anticoncepcional oral combinado, monofásico e de segunda geração com eficácia contraceptiva incontestável, mesmo com baixa dose estrogênica (inferior a 35 microgramas). Não existem estudos de comparação que tenham avaliado a superioridade de produtos de etinilestradiol, de terceira geração, com dose baixa ou ultrabaixa (20 microgramas ou 15 microgramas, respectivamente), 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 meta-análise de sete estudos⁵⁴. Revisão Cochrane⁵⁵ de 21 estudos concluiu que há insuficiente confirmação para que fosse determinada diferença entre contraceptivos monofásicos e trifásicos em relação a eficácia, padrões de sangramento ou índices de abandono de uso. Por isso seus autores recomendam contraceptivos orais monofásicos como primeira escolha para mulheres que iniciam o uso de anticoncepcionais. Outra revisão⁵⁶ comparando contraceptivos combinados com diferentes doses de estrogênios (20 microgramas ou superior) não identificou diferenças de efetividade, mas o índice de abandono foi maior para formulações com 20 microgramas de estrogênio, principalmente pela maior frequência de sangramento, mas não foi possível avaliar se estaria relacionada aos diferentes progestogênios componentes das combinações incluídas nos estudos. Revisão recente⁵⁷ comparando eficácia, adesão e efeitos adversos de contraceptivos orais combinados, adesivo transdérmico e anel vaginal concluiu haver eficácia semelhante entre todas as formas avaliadas; a adesão no grupo tratado com contraceptivos orais combinados foi inferior à do grupo tratado com o adesivo transdérmico, mas este apresentou mais efeitos adversos; o perfil de efeitos adversos foi distinto entre os grupos. Apesar da indicação de contraceptivos orais combinados no tratamento da dismenorreia primária, há limitada prova de sua eficácia nesta situação; não há diferenças neste aspecto entre diversas preparações⁵⁸ (ver monografia, página 675).

Levonorgestrel é progestogênio usado em contracepção de emergência, ou seja, de 72 a 120 horas pós-coito não protegido ou com baixa proteção, para a prevenção de gravidez não desejada⁵⁹. 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 sexual⁵⁹. Quando apropriadamente iniciada, até 72 horas depois de coito não protegido, a contracepção de emergência prevenirá 80% das gravidezes em jovens e adultas que estão no período fértil e, assim, sob risco⁶⁰. Estudos recentes sugerem que não é necessário administrar doses de 0,75 mg de levonorgestrel por comprimido, com intervalo de 12 horas, uma vez que a dose única de 1,5 mg tem eficácia semelhante, sem aumento significativo de efeitos adversos^{60, 61}. Tal procedimento deve ser ocasional e não empregado de forma regular, pois há métodos mais eficazes para uso rotineiro. Não há provas de que essa contracepção reduza o uso de outros métodos de contracepção regular e o uso de preservativo⁶². 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 depois do uso do método. Sua dispensa antecipada pode evitar os problemas relativos ao tempo disponível para que haja eficácia do método após de intercurso desprotegido. Revisão Cochrane⁶³

de 8 ensaios controlados aleatórios mostrou que a dispensa antecipada não reduziu índices de gravidez quando comparada à dispensa convencional, apesar de uso aumentado ou de emprego mais precoce. Também não ocorreram maior frequência de intercurso desprotegido, menor uso de condons e mudanças nos métodos contraceptivos habituais (ver monografia, página 810).

Noretisterona é progestogênio usado como contraceptivo quando estrogênicos estão contraindicados, como durante a amamentação. Revisão Cochrane⁶⁴ de 5 estudos concluiu haver comprovação limitada sobre o efeito de contraceptivos hormonais sobre a lactação, tanto na qualidade quanto na quantidade. As preparações orais apenas de progestogênios (“minipílulas”) têm maior índice de falha (índice de Pearl de 0,5 em 100 mulheres/ano) do que as combinações orais, pois são insuficientes para inibir a ovulação (somente de 60% a 80% dos ciclos)⁶⁵. A eficácia contraceptiva de noretisterona pode ser perdida em 27 horas após da última dose. Recente revisão Cochrane⁶⁶ comparando estudos de diferentes contraceptivos orais com progestogênios apenas (noretisterona, levonorgestrel, desogestrel, entre outros) concluiu serem insuficientes as provas disponíveis para concluir quanto a diferenças de eficácia e efeitos adversos entre os fármacos incluídos (ver monografia, página 684).

18.4.5 Contraceptivos hormonais injetáveis

A contracepção injetável está indicada em mulheres que desejam contracepção prolongada e não querem aderir à tomada diária do anticoncepcional oral ou que apresentem problemas de absorção entérica (doença inflamatória no intestino). Pode ser feita somente com progestogênio isolado ou a combinação de estrogênio e progestogênio. Esta permite diminuição de alguns efeitos adversos das preparações injetáveis apenas com progestogênio. São muitas as combinações possíveis para injeção intramuscular mensal. Os contraceptivos combinados injetáveis inibem primariamente a ovulação e apresentam as mesmas indicações e contraindicações dos orais combinados. As combinações injetáveis induzem sangramento parecido ao da menstruação, regularmente a cada 3 semanas depois da injeção (22º dia). Isso constitui uma vantagem sobre os contraceptivos injetáveis unicamente progestogênicos em mulheres que desejam um fluxo mensal como segurança de que não ocorre gravidez. As combinações injetáveis apresentam perfil semelhante de efeitos adversos ao das combinações orais⁵³. Em revisão Cochrane⁶⁷, as combinações injetáveis apresentaram menor índice de descontinuação por causa de amenorreia ou outro efeito relativo a sangramento do que os contraceptivos injetáveis contendo apenas progestogênios.

Acetato de medroxiprogesterona (AMP) é contraceptivo injetável progestogênico; em sua forma de depósito pode ser administrado por via intramuscular a cada três meses. Outro fármaco do grupo é enantato de noretisterona, administrado a cada dois meses. Ambos são muito eficazes, mas diferem em frequência de administração e custo. Revisão Cochrane⁶⁸ de dois estudos comparou-os, não mostrando diferença significativa em abandono de tratamento ou de gravidez acidental, nem em relação a peso corporal e pressão arterial. Mulheres em uso de AMP foram 21% mais propensas a desenvolver amenorreia. Uma das preocupações em relação a contraceptivos contendo apenas progestogênio é o risco de diminuição de densidade óssea. Ensaio clínico controlado aleatório⁶⁹ avaliou 123 jovens usuárias de injeções de AMP a cada 12 semanas e distribuídas 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 no grupo placebo a densidade diminuiu em 1,8% ($p < 0,001$); no colo do fêmur, os valores foram +4,7% *versus* -5,1% ($p < 0,001$), respectivamente, sugerindo que o suplemento

estrogênico protege o tecido ósseo de jovens que recebem injeções de AMP (ver monografia, página 360).

Enantato de noretisterona + valerato de estradiol é combinação contraceptiva injetável para uso mensal. Sua eficácia é equivalente à de contraceptivo unicamente progestogênico e de contraceptivos orais combinados. Revisão Cochrane⁶⁷ mostrou que esta combinação determinou menos suspensão de uso em geral e em razão de amenorreia ou sangramento prolongado do que acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg, mas essas diferenças não foram percebidas em todos os estudos comparados. O grupo que recebeu noretisterona + estradiol teve sangramento cíclico mais regular e menos períodos de sangramento prolongado. Os grupos não diferiram quanto a frequência de amenorreia. Os índices anuais de gravidez foram inferiores a 0,4% com noretisterona + estradiol e a 0,2% com medroxiprogesterona + estradiol⁷⁰ (ver monografia, página 659).

18.4.6 Indutor de ovulação

Clomifeno é bloqueador de receptor estrogênico central, aumentando a produção e a secreção de hormônio folículo-estimulante (FSH). Tem eficácia no tratamento de subfertilidade associada com oligo-ovulação, porém está relacionado a gravidez múltipla e tem possibilidade de aumentar o risco de câncer de ovário quando usado por mais de 12 ciclos. Revisão Cochrane⁷¹ demonstrou que clomifeno não foi mais eficaz que placebo ou o não tratamento quanto a índices de gravidez clínica por paciente; a revisão concluiu 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 opções (tamoxifeno, dexametasona, bromocriptina e inibidores da aromatase) são propostas. Em outra revisão Cochrane⁷², clomifeno aumentou o índice de gravidez em comparação a placebo, mas não diferiu de tamoxifeno. A associação de clomifeno a tamoxifeno ou letrozol e anastrozol ou cetoconazol ou bromocriptina não superou os efeitos de clomifeno isolado. Porém sua associação a dexametasona melhorou significativamente o índice de gravidez em comparação a clomifeno somente, o mesmo acontecendo quando clomifeno foi precedido por tratamento com contraceptivos orais combinados. Em revisão do Clinical Evidence⁷³, confirmou-se a superioridade de clomifeno em relação a placebo e sua similitude com tamoxifeno, bem como a relação com gravidez múltipla em 2%-13% das mulheres com infertilidade de todas as causas tratadas com clomifeno em comparação a índices espontâneos (1%-2%) em mulheres norte-americanas e europeias. Também estabeleceu-se como três vezes maior o risco de incidência de câncer de ovário em mulheres tratadas em relação à incidência esperada na população em geral; em mulheres com ovários policísticos, a associação de clomifeno com metformina aumentou índice de ovulação em seis meses em comparação a clomifeno apenas. Neste sentido, revisão Cochrane⁷⁴ não conseguiu estabelecer se o pré-tratamento de curta duração com metformina é tão efetivo quanto o de longa duração (ver monografia, página 484).

18.5 Medicamentos que atuam na contratilidade uterina

Ergometrina é usada no terceiro estágio do parto para reduzir o risco de hemorragia pós-parto. Para perdas sanguíneas de menos de 500 mL, parecer ser superior a ocitocina, não havendo diferenças significantes quando as perdas são de 1000 mL ou mais. Ergometrina induz mais efeitos adversos maternos do que ocitocina. É preciso avaliar a relação entre risco e benefício ao prescrever esse fármaco⁷⁵. Apesar dos efeitos adversos, a comparação entre uso de ergometrina

e conduta expectante privilegia a primeira, reduzindo perda sanguínea materna, hemorragia pós-parto de mais de 500 mL e terceiro estágio prolongado⁷⁶. Não houve vantagens ou desvantagens aparentes quanto ao recém-nascido. O uso profilático de ergometrina no terceiro estágio do parto foi motivo de revisão Cochrane⁷⁷ para determinar eficácia e segurança em comparação ao não uso de agentes de contração uterinos. Derivados do Ergot de centeio administrados por via intramuscular ou intravenosa diminuíram a perda média de sangue e a hemorragia pós-parto. O risco de retenção da placenta ou necessidade de remoção manual foi inconsistente; houve aumento de vômito, pressão arterial e dor no período pós-parto que requereu analgesia, especialmente com uso de via intravenosa (ver monografia, página 826).

Misoprostol é análogo de prostaglandina E1 amplamente usado para indução de aborto ou do trabalho de parto, o que em vários países corresponde a indicações não autorizadas. Administração vaginal de 25 microgramas de misoprostol a cada 4 h foi superior a outros métodos tradicionais de indução de parto, mas causou maior hiperestimulação uterina; misoprostol em doses inferiores teve resultado semelhante a outros métodos, quanto a efetividade e risco⁷⁸. Revisão sistemática⁷⁹ comparando misoprostol oral e vaginal não encontrou diferença na efetividade em 24 h, mas o uso oral produziu mais efeitos adversos. Revisão sistemática de ensaios clínicos com misoprostol bucal e sublingual estabeleceu eficácia também por estas vias, mas são necessários estudos com maior número de pacientes para estabelecer esquema ideal de dose, bem como perfil de segurança⁸⁰. Outra revisão sistemática⁸¹ comparando tratamentos médicos para aborto incompleto concluiu que o tratamento com misoprostol é opção aceitável em relação ao procedimento cirúrgico. Misoprostol 25 microgramas foi tão eficaz como em dose de 50 microgramas na indução de parto na gravidez a termo, mas na menor dose a necessidade de combinação com ocitocina como adjuvante foi significativamente maior⁸² (ver monografia, página 857).

Nifedipino é bloqueador dos canais de cálcio com uso contemporâneo restrito como tocolítico em mulheres em parto prematuro. Revisão sistemática⁸³ que incluiu 12 ensaios clínicos controlados aleatórios (n=1.029) demonstrou que bloqueadores dos canais de cálcio são superiores a qualquer outro tocolítico (agonistas beta-adrenérgicos principalmente) em deter o trabalho de parto por 7 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 atualmente tocolítico de primeira escolha, mas são necessárias pesquisas adicionais para melhor estabelecer os efeitos das diferentes formulações e esquemas terapêuticos nos desfechos relacionados tanto a parturiente como ao neonato. Revisão recente⁸⁴ sugere iniciar protocolo tocolítico com a menor dose de nifedipino de liberação rápida, tentando não exceder a dose diária de 60 mg nas 48 h subseqüentes (ver monografia, página 866).

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 da cérvix, 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 doses baixas por períodos prolongados, determina apagamento e amolecimento do colo e promove aumento do número de seus receptores no miométrio⁸⁵. Origina mínima percepção de contrações pela paciente, permitindo o descanso nessa fase inicial. Depois de 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 indução⁸⁶. 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 Cochrane⁸⁷ de 61 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 semelhantes. O uso profilático de ocitocina foi proposto no terceiro estágio do parto, para diminuir a hemorragia pós-parto, mas as provas são escassas, apesar de haver tendência a favorecer derivados do Ergot, isolados em comparação a ocitocina isolada⁸⁸. Em revisão⁷⁵ de 6 ensaios (n=9.332), ocitocina isolada comparada à combinação com ergometrina provocou menos efeitos adversos maternos (elevação da pressão diastólica, vômito, náusea), mas foi ligeiramente menos eficaz na redução de hemorragia pós-parto, sendo necessário avaliar a relação risco-benefício. Recente revisão sistemática⁸⁹ avaliando ocitocina e misoprostol na prevenção de hemorragias no pós-parto concluiu que ambos eram mais eficientes na prevenção de hemorragias com perda inferior ou superior a 500 mL de sangue do que a ausência de intervenção farmacológica; ocitocina apresentou melhor desempenho que misoprostol, mas não em países em desenvolvimento. Os autores ponderam que muitos estudos incluídos em outras revisões utilizavam predominantemente a avaliação da perda sanguínea pela visão, cuja margem de erro pode contribuir para subestimar perdas superiores a 500 mL, afetando os resultados dos estudos; concluem apontando a necessidade de estudos comparando os dois fármacos, especialmente em zonas rurais, onde ocorre a maioria das mortes por hemorragia pós-parto (ver monografia, página 878).

18.6 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 índices reduzidos de lactação de rebote⁹⁰. Foi selecionado para bloqueio de lactação em afetadas pelo HIV, respeitando-se as contraindicações⁹¹. Também é empregado em casos de hiperprolactinemia relacionados a acromegalia⁹² ou induzida por antipsicóticos^{93,94} (ver monografia, página 436).

Referências

1. LETHABY, A.; VOLLENHOVEN, B.; SOWTER, M. C. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD000547. DOI: 10.1002/14651858.CD000547.pub4.
2. WU, T.; CHEN, X.; XIE, L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD005287. DOI: 10.1002/14651858.CD005287.pub2
3. PARKER, K. L.; SCHIMMER, B. P. Pituitary hormones and their hypothalamic releasing hormones. In: BRUNTON, L. L.; LAZZO, J. S.; PARKER, K. L. (Ed.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 1489-1510.
4. DAVIES, T. F.; LARSEN, P. R. Thyrotoxicosis. In: LARSEN, P. R. (Ed.). *Williams' textbook of endocrinology*. 10th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003. p. 374-421.
5. DAHL, P.; DANZI, S.; KLEIN, I. Thyrotoxic cardiac disease. *Curr. Heart Fail. Rep.*, v. 5, p. 170-176, 2008.
6. FARWELL, A. P.; BRAVERMAN, L. E. Thyroid and antithyroid drugs. In: BRUNTON, L. L.; LAZZO, J. S.; PARKER, K. L. (Ed.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 1511-1540.

7. BRANCHTEIN, L.; MATOS, M. C. G. Fármacos e tireoide. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 876-885.
8. SALERNO, M.; MILITERNI, R.; BRAVACCIO, C. et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*, v. 12, n. 1, p. 45-52, 2002.
9. VILLAR, H. C. C. E.; SACONATO, H.; VALENTE, O.; ATALLAH, AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD003419. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub3.
10. REBECCA, S.; BAHN, H. S.; BURCH, D. S. et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: Report of a Meeting Jointly Sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*, v. 19, n. 7, p. 673-674, 2009. doi:10.1089/thy.2009.0169.
11. WAREHAM, N. J.; O'RAHILLY, S. The changing classification and diagnosis of diabetes. New classification is based on pathogenesis, not in insulin dependence. *BMJ*, London, v. 317, p. 359-360, 1998.
12. WANNMACHER, L. Antidiabéticos orais: comparação entre diferentes intervenções. In: *OPAS. Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*, Brasília, v. 2, n. 11, 2005.
13. NIELD, L.; MOORE, H.; HOOPER, L. et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes melito in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD004097. DOI: 10.1002/14651858.CD004097.pub2.
14. PRIEBE, M.; VAN BINSBERGEN, J.; VOS R. et al. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes melito. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2010. Art. n. CD006061. DOI: 10.1002/14651858.CD006061.pub1.
15. THOMAS, D.; ELLIOTT, E. J.; NAUGHTON, G. A. Exercise for type 2 diabetes melito. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub3.
16. SRINIVASAN, B.; TAUB, N.; KHUNTI, K. et al. Glycaemic control in type 2 diabetes. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 04 March 2008. (based on October 2006 search).
17. CAMPBELL, A. Glycaemic control in type 2 diabetes. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Jul 2006. (based on June 2005 search).
18. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34). *Lancet*, v. 352, p. 854-865, 1998.
19. SAENZ, A.; FERNANDEZ-ESTEBAN, I.; MATAIX, A. et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes melito. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.
20. SALPETER, S. R.; GREYBER, E.; PASTERNAK, G. A. et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes melito. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub2.
21. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 52th. Ed. London: BMJ Publishing Group and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2006. Disponível em: <<http://www.bnf.org/bnf/bnf>>.
22. NATHAN, D. M. Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Lancet*, v. 352, p. 832-833, 1998.
23. CRESPI-MONJO, M.; DELGADO-SÁNCHEZ, O.; VENTAYOL-BOSCH, P. et al. Estudio prospectivo y aleatorizado de intercambio terapéutico de sulfonilureas en pacientes con diabetes melito tipo 2. *Farm. Hosp.*, Madrid, v. 28, n. 6, p. 426-432, 2004.
24. LINDBERG, G.; LINDBLAD, U.; MELANDER, A. Sulphonylureas for treating type 2 diabetes melito (Protocol for a Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

25. RENDELL, M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes melito. *Drugs*, v. 64, n. 12, p. 133-1358, 2004.
26. MONAMI, M.; LUZZI, C.; LAMANNA, C. et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, v. 22, n. 6, p. 477-482, 2006.
27. MONAMI, M.; BALZI, D.; LAMANNA, C. et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, v. 23, n. 6, p. 479-484, 2007.
28. 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 melito. *N. Engl. J. Med.*, v. 329, p. 977-986, 1993.
29. CUMMINS, E.; ROYLE, P.; SNAITH, A. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, v. 14, n. 11, p. 1-181, 2010.
30. HORVATH, K.; JEITLER, K.; BERGHOLD, A. et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes melito. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub2.
31. SIEBENHOFER, A.; PLANK, J.; BERGHOLD, A. et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes melito. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub2.
32. WEIDERPASS, E.; BARON, J. A.; ADAMI, H. O. et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet*, v. 353, p. 1824-1828, 1999.
33. SUCKLING, J.; LETHABY, A.; KENNEDY, R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
34. HICKEY, M.; DAVIS, S. R.; STURDEE, D. W. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet*, v. 366, n. 9483, p. 409-421, 2005.
35. WANNMACHER, L.; LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: Evidências atuais. In: *OPAS. Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*, Brasília, v. 1, n. 6, 2004.
36. FURNESS, S.; ROBERTS, H.; MARJORIBANKS, J. et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, CD000402, 2009.
37. FARQUHAR, C. M.; MARJORIBANKS, J.; LETHABY, A. et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
38. ROY, G. Injectable contraception. *Semin. Reprod. Med.*, v. 28, n. 2, p. 126-132, 2010. Epub 2010 Mar. 29.
39. BURBOS, N.; MORRIS, E. Menopausal symptoms. In: *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 25 Feb 2010 (based on March 2009 search).
40. CHLEBOWSKI, R. T.; WACTAWSKI-WENDE, J.; RITENBAUGH, C. et al. For the women's health initiative investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, v. 350, p. 991-1004, 2004.
41. CIVITELLI, R.; PILGRAM, T. K.; DOTSON, M. 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.*, v. 162, p. 1409-1415, 2002.
42. LINDSAY, R.; GALLAGHER, J. C.; KLEEREKOPER, M. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*, v. 287, p. 2668-2676, 2002.
43. GREENDALE, G. A.; WELLS, B.; MARCUS, R. et al. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the

- Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Arch. Intern. Med.*, v. 160, p. 3065-3071, 2000.
44. AMORY, J. K.; WATTS, N. B.; EASLEY, K. A. et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 89, p. 503-510, 2004.
 45. DARBY, E.; ANAWALT, B. D. Male hypogonadism: an update on diagnosis and treatment. *Treat. Endocrinol.*, v. 4, n. 5, p. 293-309, 2005.
 46. BASHIN, S.; STORER, T. W.; JAVANBAKHT, M. et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*, v. 283, p. 763-770, 2000.
 47. DIMITRAKAKIS, C.; BONDY, C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res.*, v. 11, n. 5, p. 212, 2009.
 48. TRUSSELL, J.; VAUGHAN, B. Method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 national survey of family growth. *Fam. Plann. Perspect.*, v. 31, n. 2, p. 64-72, 1999.
 49. HENSHAW, S. K. Unintended pregnancy in the United States. *Fam. Plann. Perspect.*, v. 30, n. 1, p. 24-29, 1998.
 50. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum. Reprod. Update*, v. 12, n. 5, p. 483-497, 2006. doi:10.1093/humupd/dml028.
 51. SHULMAN, L. P.; NELSON, A. L.; DARNEY, P. D. Recent developments in hormone delivery systems. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 190, n. 4, suppl 1, p. S39-S48, 2004.
 52. LUBIANCA, J. N.; WANNMACHER, L. Contraceptivos Orais. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 855-866.
 53. WANNMACHER, L. Novas opções contraceptivas. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*. Brasília, v. 3, n. 7, 2006.
 54. KEMMEREN, J. M.; ALGRA, A.; GROBBEE, D. E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*, London, v. 323, p. 131-134, 2001.
 55. VLIET, H. A. A. M. et al. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 56. GALLO, M. F.; NANDA, K.; GRIMES, D. A. 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, CD003989, 2008.
 57. LOPEZ, L. M.; GRIMES, D. A.; GALLO, M. F. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, CD003552, 2010.
 58. WONG, C. L.; FARQUHAR, C.; ROBERTS, H. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, CD002120, 2009.
 59. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Adolescence. Emergency contraception (Policy Statement). *Pediatrics*, v. 116, n. 4, p. 1026-1035, 2005.
 60. 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*, v. 360, p. 1803-1810, 2002.
 61. CHENG, L.; GÜLMEZOĞLU, A. M.; PIAGGIO, G. et al. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2, CD001324, 2008.
 62. WANNMACHER, L. Contracepção de emergência: evidências versus preconceitos. In: OPAS. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*. Brasília, v. 2, n. 6, 2005.
 63. POLIS, C. B.; SCHAFFER, K.; BLANCHARD, K. et al. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review) (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
 64. TRUITT, S. T.; FRASER, A.; GALLO, M. F. et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation (Cochrane Review).

- Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
65. LOOSE, D. S.; STANCEL, G. M. Oestrogens and progestins. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Ed.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 1541-1571.
66. GRIMES, D. A.; LOPEZ, L. M.; O'BRIEN, P. A. et al. Progestin-only pills for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, CD007541, 2010.
67. GALLO, M. F.; GRIMES, D. A.; LOPEZ, L. M. et al. Combination injectable contraceptives for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, CD004568, 2008.
68. DRAPER, B. H.; MORRONI, C.; HOFFMAN, M. et al. Depot medroxyprogesterone versus Norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
69. CROMER, B. A.; LAZEBNIK, R.; ROME, E. et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 192, n. 1, p. 42-47, 2005.
70. HALL, P. E. New once-a-month injectable contraceptives, with particular reference to Cycloferm/Cyclo-Provera. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v. 62, Suppl. 1, p. S43-S56, 1998.
71. HUGHES, E.; BROWN, J.; COLLINS, J.; VANDEKERCKHOVE, P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
72. BECK, J. I.; BOOTHROYD, C.; PROCTOR, M. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
73. AL-INANY, H. Female infertility. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Nov 2005 (based on April 2004 search).
74. SINAWAT, S.; BUPPASIRI, P.; LUMBIGANON, P. et al. Long versus short course treatment with Metformin and Clomiphene Citrate for ovulation induction in women with PCOS. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, CD006226, 2008.
75. MCDONALD, S.; ABBOTT, J. M.; HIGGINS, S. P. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
76. PRENDIVILLE, W. J.; ELBOURNE, D.; MCDONALD, S. Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
77. LIASUETRAKUL, T.; CHOUBUN, T.; PEEYANANJARASSRI, K. et al. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
78. HOFMEYR, G. J.; GÜLMEZOGLU, A. M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, CD006226, 2003.
79. GÓMEZ PONCE DE LEÓN, R.; WING, D. A. Misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second and third trimester of pregnancy – a systematic review. *Contraception*, v. 79, n. 4, p. 259-271, 2009.
80. MUZONZINI, G.; HOFMEYR, G. J. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, CD004221, 2004.
81. NEILSON, J. P.; GYTE, G. M.; HICKEY, M. et al. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, CD007223, 2010.

82. NIGAM, A.; MADAN, M.; PURI, M. et al. Labour induction with 25 micrograms versus 50 micrograms intravaginal misoprostol in full terms pregnancies. *Trop. Doct.*, v. 40, 1, p. 53-55, 2010.
83. KING, J. F.; FLENADY, V. J.; PAPATSONIS, D. N. M. et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
84. NASSAR, A. H.; AOUN, J.; USTA, I. M. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: a review. *Am. J. Perinatol.*, 2010 Jul 15 [Epub ahead of print].
85. OBRIEN, W. F. Cervical ripening and labor induction: progress and changes. *Clin. Obst. Gynecol.*, v. 38, p. 221-223, 1995.
86. SHYKEN, J. M.; PETRIE, R. H. Oxytocine to induce labor. *Clin. Obst. Gynecol.*, v. 38, p. 232-245, 1995.
87. ALFIREVIC, Z.; KELLY, A. J.; DOWSWELL, T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. n. CD003246. DOI: 10.1002/14651858.CD003246.pub3.
88. COTTER, A.; NESS, A.; TOLOSA, J. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour (Cochrane Review). Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
89. SLOAN, N. L.; DUROCHER, J.; ALDRICH, T. et al. What measured blood loss tell us about postpartum bleeding: a systematic review. *BJOG.*, v. 117, n. 7, p. 788-800, 2010.
90. 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*, London, v. 302, p. 1367-1371, 1991.
91. BRASIL. Ministério da Saúde. *Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antiretroviral em grávidas*. Brasília, Ministério da Saúde, 2006. (CN/DST Aids 2002-2003).
92. VILAR, L.; CZEPIELEWSK, M. A.; NAVES, L. A. et al. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr. Pract.*, v. 13, n. 4, p. 396-402, 2007.
93. POLLICE, R.; DI GIOVAMBATTISTA, E.; TOMASSINI, A. et al. Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinemia in youth with schizophrenia: efficacy and tolerability of cabergoline treatment. *Clin. Ter.*, v. 158, n. 2, p. 121-126, 2007.
94. BUSHE, C. J.; BRADLEY, A.; PENDLEBURY, J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry? *Ann. Clin. Biochem.*, v. 47, n. Pt4, p. 292-300, 2010.

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO
TRATAMENTO/PREVENÇÃO DA OSTEOPOROSE**

19 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO/ PREVENÇÃO DA OSTEOPOROSE

Isabela Heineck

A osteoporose é doença esquelética sistêmica progressiva caracterizada por baixa densidade óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade e susceptibilidade a fraturas. Na juventude a formação óssea supera a reabsorção, mas a partir da terceira década de vida há uma perda gradual da massa óssea. A osteoporose é, portanto, doença normalmente relacionada com a idade, que pode afetar ambos os sexos. No entanto, ocorre mais frequentemente em mulheres no período pós-menopausa e em pacientes que usam corticosteroides por períodos prolongados. A mortalidade relacionada a fratura de quadril está em torno de 13% e a maioria dos sobreviventes apresenta incapacidade para deambular¹. Os fatores de risco para a osteoporose incluem peso corporal baixo, tabagismo, excesso de ingestão de álcool, vida sedentária, história familiar de osteoporose e menopausa precoce². A meta do tratamento farmacológico é a prevenção de fraturas e as opções terapêuticas devem ser selecionadas de acordo com o risco. Na prevenção primária de pessoas com baixo risco devem-se adotar medidas não farmacológicas. Em pacientes idosos institucionalizados, com deficiência de vitamina D e sem história prévia de fratura, a associação de cálcio e vitamina D deve ser considerada. Esta associação também é geralmente recomendada em coadministração com bifosfonatos quando a ingestão de cálcio e vitamina D é inadequada. Em pacientes com maior risco deve-se indicar a terapia com bifosfonatos ou outros fármacos^{3,4,5}. A adesão ao tratamento da osteoporose é baixa, e estima-se que 50% dos pacientes interrompem o tratamento no primeiro ano e 80% até o terceiro ano⁶.

Alendronato de sódio é um bifosfonato com benefício definido na prevenção de fraturas osteoporóticas, assim como o hormônio da paratireoide, risedronato e ranelato de estrôncio¹. Bifosfonatos são recomendados na prevenção secundária de fraturas osteoporóticas em mulheres em período pós-menopausa Suscetíveis a fraturas². Uma revisão sistemática de 2008 sobre o alendronato na prevenção primária e secundária de fraturas osteoporóticas na pós-menopausa (n= 12.068 mulheres), concluiu que 10 mg/dia proporciona redução, estatisticamente significativa, na prevenção secundária de fraturas vertebrais e não vertebrais (quadril e pulso) e na prevenção primária de fraturas vertebrais³. A utilização de 70 mg em dose única semanal apresenta vantagens relacionadas a comodidade e segurança para o paciente, pois a ingestão do medicamento requer cuidados especiais como a ingestão em jejum e que o paciente fique sentado de forma ereta ou em pé por pelo menos 30 minutos após ingerir o medicamento. Estes cuidados são importantes para evitar o desenvolvimento de reações esofágicas importantes (erosão, ulceração e perfuração)¹. Um estudo de 2008 alerta para o risco aumentado de fibrilação atrial em mulheres que fizeram uso de alendronato⁷ (ver monografia, página 380).

Carbonato de cálcio + colecalciferol a associação de cálcio mais vitamina D tem benefício provável na prevenção de fraturas osteoporóticas¹. Revisão de 2006 (n = 10.376 idosos) verificou que a suplementação de cálcio e vitamina D promoveu redução marginal de fratura de quadril e de outras fraturas não vertebrais à exceção de pacientes com história de fratura prévia de quadril. Houve benefício em pacientes institucionalizados (n = 3.853 idosos) tanto em fratura de quadril quanto em outras não-vertebrais, não demonstrando nos pacientes vivendo em comunidade. Não foi observada eficácia preventiva em fraturas vertebrais⁸ (ver monografia, página 447).

Calcitriol em diversos estudos os análogos de vitamina D, alfacalcidol e calcitriol, mostraram-se superiores na prevenção de fraturas vertebrais e não-vertebrais quando comparados ao uso isolado de cálcio ou de vitamina D¹. Os análogos de vitamina D, alfacalcidol e calcitriol são derivados hidroxilados e devem ser usados nos casos de insuficiência renal grave, pois a vitamina D requer hidroxilação por via renal para ser ativada² (ver monografia, página 437).

Referências

1. VERTESGAARD, P.; MOSEKILD, L.; LANGDAHL, B. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clinical Evidence* 2009. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109.jsp>>.
2. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British National Formulary*. Osteoporosis. 59. ed. London: BMJ Publishing Group: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010.
3. WELLS, G. A.; CRANNEY A.; PETERSON, J. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7. Art. No. CD 001155. DOI:10.1002/14651858 ub1.
4. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, and strontium ranelate of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal woman. Technology Appraisal Guidance 160 October 2008. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk>>.
5. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, and strontium ranelate of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal woman. Technology Appraisal Guidance 161 October 2008. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk>>.
6. COMPTON, J. E.; SEEMAN, E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet*, v. 368, n. 9540, p. 973-974, 2006.
7. HECKBERT, S. R. et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch. Intern. Med.*, v. 168, n. 8, p. 826-831, 2008.
8. AVENELL, A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database of Systematic Review. Oxford. In: *The Cochrane Library*, Issue 7. Art. No. CD 000227.

**MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS
EM PELE, MUCOSAS E FÂNEROS**

20 MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS EM PELE, MUCOSAS E FÂNEROS

Ana Cláudia de Brito Passos

20.1 Anestésico local

Lidocaína – as soluções tópicas de lidocaína são usadas para anestesia local de superfície de membranas mucosas da boca, da garganta e trato gastrointestinal superior para controle e prevenção da dor durante vários procedimentos em otorrinolaringologia, odontologia, introdução de instrumentos nos tratos gastrointestinal e respiratório e na obstetrícia. Lidocaína é prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal, por mucosas e através da pele danificada, no entanto, sua absorção na pele intacta é pequena. A absorção sistêmica da lidocaína depende da espessura da pele, da extensão da área a ser aplicada, da dose total administrada, do lugar da administração e da duração da exposição^{1,2}. Ambos, lidocaína tópica e benzocaína tópica, são anestésicos efetivos. Um estudo relatou eficácia semelhante entre benzocaína tópica e hurricaína e lidocaína a 10% aerossol (100 mg/mL) como anestésicos tópicos antes de endoscopia gastrointestinal³. Lidocaína gel 2% parece ser comparável a outros anestésicos tópicos para cirurgia de catarata. Os melhores resultados ocorrem quando o gel é aplicado 3 a 5 vezes durante 15 a 20 minutos antes da cirurgia⁴ (ver monografia, página 565).

20.2 Anti-infectantes

Cetoconazol é utilizado para tratamento de *tinha capitis* na forma farmacêutica xampu de cetoconazol a 2% como terapia tópica adjuvante⁵. Num ensaio clínico randomizado, o cetoconazol xampu 2% foi comparado ao de flutrimazol 1% aplicado durante 14 dias mostrando eficácia semelhante⁶ (ver monografia, página 466).

Clorexidina é antisséptico e desinfetante com ação bactericida ou bacteriostática contra grande variedade de bactérias. É mais eficaz contra bactérias gram-positivas do que contra bactérias gram-negativas, inibe alguns vírus e é ativa contra alguns fungos. Clorexidina é mais ativa em pH neutro ou ligeiramente ácido (5,5 a 7,0)¹ (ver monografia, página 745).

Metronidazol é um derivado 5-nitroimidazol com atividade contra bactérias anaeróbias e protozoários. Metronidazol é usado no tratamento de infecções por protozoários sensíveis, como na tricomoniase (vaginose bacteriana)¹. Em caso de resistência da infecção por *Trichomonas vaginalis* ao metronidazol (fato raro), são utilizadas doses elevadas de tinidazol oral ou vaginal⁷. Uma revisão sistemática sobre o uso de antimicrobianos incluindo o metronidazol durante a gravidez mostrou que esse fármaco pode erradicar a vaginose bacteriana. Esta revisão, entretanto, fornece pouca prova de que a seleção e o tratamento de todas as grávidas com vaginose bacteriana assintomática impedirá o parto prematuro e suas consequências⁸. Metronidazol tópico reduz o odor produzido por bactérias anaeróbicas em tumores fúngicos¹ (ver monografia, página 850).

Nistatina é antibiótico antifúngico poliênico utilizado para a profilaxia e o tratamento da candidíase da pele e mucosas, mas é ineficaz para o tratamento de dermatofitoses. Tem sido usada com agentes antibacterianos em regimes diferentes para suprimir o crescimento excessivo da flora gastrointestinal e como parte de esquemas de descontaminação seletiva¹ (ver monografia, página 867).

Miconazol é geralmente aplicado duas vezes ao dia como creme, loção ou pó a 2% no tratamento de infecções fúngicas da pele, incluindo candidíase, dermatofitoses e pitiríase versicolor¹. Para o tratamento da micose interdigital plantar

o miconazol foi igualmente eficaz a outros imidazólicos, segundo revisão do *Clinical Evidence*⁹. Um estudo de comparação duplo-cego sobre a eficácia do miconazol creme a 2% com o oxiconazol creme a 1% para o tratamento dessa mesma dermatofitose foi realizado em um grupo de 48 pacientes; não houve diferença no controle sucessivo das lesões e ambos os fármacos mostraram ser eficazes num intervalo de aproximadamente seis semanas¹⁰ (ver monografia, página 868).

Permanganato de potássio possui característica oxidante que lhe confere propriedade antisséptica. É também adstringente. Embora bactericida *in vitro*, seu valor clínico como bactericida está diminuído pela rápida redução química na presença de fluidos corporais¹ (ver monografia, página 901).

Sulfadiazina de prata é sulfonamida usada como creme a 1% para a prevenção e tratamento de infecção em queimaduras graves. Sulfadiazina de prata também tem sido utilizada em outras doenças da pele, tais como úlceras de perna quando a infecção pode impedir a cura e para a profilaxia de infecção em enxerto de pele. Também tem aplicação ocular no tratamento de infecções superficiais por *Aspergillus*¹ (ver monografia, página 964).

20.3 Antipruriginoso e anti-inflamatório

Hidrocortisona – os corticosteroides têm função importante por causa de seus efeitos anti-inflamatórios, imunossupressores e antiproliferativos nos queratinócitos¹¹. A eficácia notável de corticosteroides no tratamento de dermatoses inflamatórias foi observada logo após a introdução de hidrocortisona¹². A hidrocortisona na forma de creme é um corticosteroide de baixa potência com eficácia comparável à dexametasona, acetato de metilprednisolona e prednisolona utilizados para tratar lesões agudas inflamatórias da pele, tais como: dermatite de contato e eczema atópico¹². Concentrações geralmente utilizadas variam de 0,1% a 1,0%. Apesar de se considerar que a hidrocortisona tenha menos efeitos adversos sobre a pele e é menos susceptível de causar a supressão suprarrenal do que os corticosteroides tópicos mais potentes, deve-se ter em mente que esta propriedade pode ser modificada consideravelmente, tanto pelo tipo de formulação ou veículo utilizado e pelo tipo de esterificação presentes; outros fatores que também podem influir no grau de absorção incluem o lugar da aplicação, o uso de curativo oclusivo, o grau de dano da pele e o tamanho da área afetada. Quando aplicado topicamente, particularmente em áreas extensas quando a pele está lesionada, ou está sob curativos oclusivos, os corticosteroides podem ser absorvidos em quantidade suficiente para provocar efeitos sistêmicos¹. Agentes de baixa a média potência geralmente são eficazes, e agentes mais potentes são muitas vezes necessários para o tratamento de lesões crônicas, hiperkeratóticas ou liquenificadas. Agentes de baixa potência são preferidos para crianças e idosos¹³. Dois estudos controlados randomizados^{14, 15} que compararam o uso de corticosteroides tópicos em crianças com eczema atópico leve ou moderado. O primeiro estudo (n=174, crianças de 1 a 15 anos) comparou valerato de betametasona a 0,1% (corticosteroide potente) *versus* hidrocortisona 1% (corticosteride leve). Não houve diferença significativa entre o valerato de betametasona a 0,1% e hidrocortisona a 1% no número de dias escolhidos de forma aleatória (118 dias com hidrocortisona e 117,5 dias com valerato de betametasona, $p = 0,53$)¹⁵. A mediana de recidivas nos dois grupos foi igual a um. Ambos os grupos apresentaram comportamentos semelhantes, clinicamente importantes (> 20% de melhoria em relação à gravidade da dermatite atópica) e melhoria na gravidade da doença em comparação com os valores basais (55% com hidrocortisona e 56% com a betametasona). No segundo estudo (265 crianças de 2 a 14 anos com eczema atópico grave) que envolveu dois grupos de delineamentos semelhante, um comparou propionato de fluticasona

a 0,05% creme (corticosteroide potente) com hidrocortisona a 1% creme (corticosteroide leve) e o outro comparou propionato de fluticasona a 0,05% creme com butirato de hidrocortisona a 0,1% creme. Os tratamentos foram aplicados diariamente, durante 2 a 4 semanas até que o eczema atópico fosse controlado e, posteriormente, foi usado de forma intermitente “quando necessário” (até duas vezes por dia) para as áreas afetadas ao primeiro sinal de uma recaída. Hidrocortisona a 1% ou 0,1% em comparação com propionato de fluticasona a 0,05%, melhorou significativamente a gravidade da doença e os índices de recaídas se reduziram depois de 12 semanas. Na comparação entre propionato de fluticasona a 0,05% e hidrocortisona a 1%, o valor de P foi $<0,001$; com propionato de fluticasona a 0,05% comparado com o butirato de hidrocortisona a 0,1%, o valor de P foi 0,042; e propionato de fluticasona a 0,05%; comparado ao butirato de hidrocortisona a 0,1%, o valor de P foi 0,042. Na comparação de propionato de fluticasona 0,05% com hidrocortisona a 1% o valor de P não foi significativo¹⁴ (ver monografia, página 356).

Dexametasona é um glicocorticoide com ação anti-inflamatória, antipruriginosa e vasoconstritora, utilizado em várias dermatoses responsivas a corticoterapia². É considerada corticosteroide de baixa potência com eficácia comparável a hidrocortisona, acetato de metilprednisolona e prednisolona¹². Agentes de baixa a média potência geralmente são eficazes para tratar lesões agudas inflamatórias da pele, tais como eczema atópico, dermatite alérgica de contato, dermatite seborreica, dermatite das fraldas, eczema asteatótico, eczema discoide e líquen plano, e produzem remissão clínica^{1,2,11}. Dexametasona, quando aplicada topicamente, em especial em áreas extensas, quando a pele está inflamada ou lesionada, ou sob curativos oclusivos, ou quando administrados por via intranasal, pode ser absorvida em quantidade suficiente para causar efeitos sistêmicos² (ver monografia, página 619).

20.4 Agentes ceratolíticos e ceratoplásticos

Ácido salicílico é usado em verrugas e no tratamento de outras doenças de pele¹⁶, em razão de sua ação ceratolítica e descamante¹⁷. Em revisão sistemática, o ácido salicílico aumentou a eliminação completa de verrugas em comparação com o placebo¹⁸. No caso de psoríase crônica em placas, não mostrou resultado diferente do placebo após 3 semanas. No entanto, existe consenso de que o ácido salicílico possa ser usado como adjuvante no tratamento da psoríase¹⁹. O uso de ácido salicílico em grandes áreas de pele pode provocar toxicidade pelo salicilato¹⁷, portanto, nestas circunstâncias deve-se evitar o uso em crianças, pacientes com deficiência renal e gestantes^{2, 20} (ver monografia, página 374).

Alcatrão mineral tem propriedades anti-inflamatórias que são úteis no tratamento da psoríase crônica em placas, como também tem propriedades desincrustantes. Além disso, preparações de alcatrão são, ocasionalmente, usadas em eczema atópico¹⁷. Derivados fracos do alcatrão devem ser evitados na dermatite aguda com vesiculação e exsudação, por causar irritação. No entanto, nas fases subaguda e crônica da dermatite e da psoríase, estas preparações são muito úteis e constituem alternativa opção ao uso de corticosteroides tópicos¹². Em um estudo controlado aleatório, a preparação de alcatrão a 1% foi mais eficaz que a preparação a 5% para o tratamento de eritema e descamação em doentes com psoríase moderada em placas. No entanto, ambos os tratamentos foram geralmente bem tolerados e os efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos²¹ (ver monografia, página 379).

Pasta d'água tem ação antipruriginosa e ceratoplástica. É usada em dermatites agudas não exsudativas (ver monografia, página 900).

Peróxido de benzoíla é um tratamento tópico comumente utilizado para a acne leve^{22, 17} a moderada¹⁷. É seguro para crianças e adultos, e pode ser usado na gravidez. Peróxido de benzoíla tem propriedades antissépticas, oxidantes e anti-inflamatórias. Dessa forma, tem a capacidade de evitar ou eliminar o desenvolvimento de resistência das acnes²². Por causa da preocupação com a resistência microbiana, muitas vezes é utilizado em lugar dos antibióticos tópicos ou orais. As concentrações mais baixas de peróxido de benzoíla parecem ser tão eficazes quanto às concentrações maiores na redução da inflamação. É comum começar com dose mais baixa e aumentar gradualmente a concentração de peróxido de benzoíla. Se a acne não responder depois de 2 meses, a utilização de um antibacteriano tópico deve ser considerada¹⁷. Peróxido de benzoíla é potente sensibilizador de contato em estudos experimentais, e este efeito adverso pode ocorrer em até 1% dos pacientes com acne. Cuidados devem ser tomados para evitar o contato com olhos, mucosas e membranas¹² (ver monografia, página 903).

Podofilina tem ação antimitótica e é utilizada, principalmente, como tratamento tópico para verrugas anogenitais pela infecção pelo papilomavírus humano (condiloma acuminado)¹. Preparações de podofilina têm sido tradicionalmente aplicadas por profissional de saúde²³ por causa do risco de toxicidade local e sistêmica associado ao uso inadequado ou excessivo^{23, 24}. Dessa forma, não é recomendada para uso em áreas de verrugas de mais de 10 centímetros quadrados, pois pode ser tóxica e, também, não deve ser utilizada em grávidas²⁵ (ver monografia, página 909).

20.5 Escabicida e pediculicida

Permetrina é piretroide usado como pediculicida e escabicida. Uma única dose de permetrina geralmente é suficiente para a eliminação de piolhos². De acordo com revisão sistemática, a permetrina comparada com a ivermectina oral, é mais efetiva, diminuindo a proporção de pessoas com falha de tratamento em 14 dias. Essa mesma comparação foi feita entre permetrina e a crotamitona, no entanto, verificou-se maior efetividade da permetrina, em 28 dias. Comparada com lindano e crotamitona, permetrina mostrou-se mais efetiva, já que nos dois casos, em um número menor de pessoas persistiu o prurido²⁶. Outra revisão sistemática de 20 ensaios concluiu que a permetrina é o tratamento tópico mais eficaz para escabiose²⁷ (ver monografia, página 902).

20.6 Outros

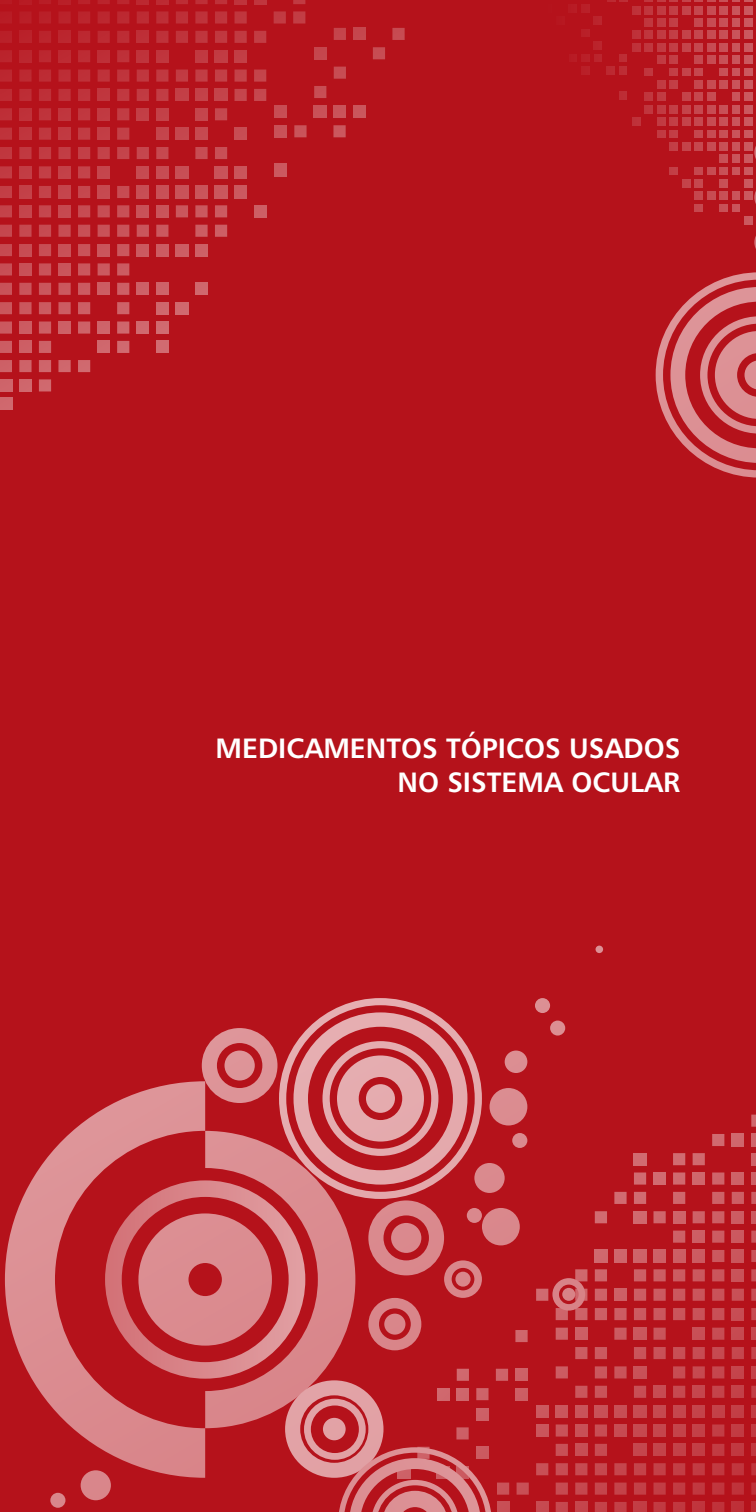
Óleo mineral é emoliente para pele seca ou irritada^{1, 2}, usado em massagem infantil¹ tendo também ação como hidratante da pele²⁸. O óleo mineral pode ser usado como base de pomadas, emoliente, agente de limpeza em certas doenças da pele e como lubrificante oftalmológico². Um estudo controlado aleatório, duplo-cego, comparou o óleo de coco extravirgem com óleo mineral na xerose leve a moderada; os resultados obtidos revelaram que ambos são eficazes e seguros quando usados como hidratante²⁸ (ver monografia, página 880).

Referências

1. KLASCO, R. K. (Ed.). *Martindale: the extra pharmacopoeia*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites?cust=capex&area=csaude&db=drugpoints&publisher=hcs&action=login&authype=ip&style=capex>>.
2. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUGDEX System*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2006. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.

3. SMITH, J. L.; OPEKUN, A.; GRAHAM, D. Y. Controlled comparison of topical anesthetic agents in flexible upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, v. 31, p. 255-258, 1985.
4. ASSIA, E. I.; PRAS, E.; YEHEZKEL, M. et al. Topical anesthesia using lidocaine gel for cataract surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.*, v. 25, n. 5, p. 635-639, 1999.
5. CHAN, Y. C.; FRIEDLANDER, S. F. New treatments for tinha capitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, v. 17, n. 2, p. 97-103, 2004.
6. RIGOPOULOS, D. et al. Flutrimazole shampoo 1% versus ketoconazole shampoo 2% in the treatment of pityriasis versicolor. A randomised double-blind comparative trial. The Cochrane Library. *Mycoses*, v. 50, n. 3, p. 193-195, 2007.
7. SOBEL, J. D.; NYIRJESY, P.; BROWN, W. Tinidazole Therapy for Metronidazole-Resistant Vaginal Trichomoniasis. *Clin. Infect. Dis.*, v. 33, p. 1341-1346, 2001.
8. McDONALD, H. M. et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. No. CD000262. DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub4.
9. CRAWFORD, F.; HOLLIS, S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2008. Search date 2005.
10. ARREAZA, F.; DÍAZ, E.; BRICEÑO, T. Double-blind comparative study of RO-13-8996 with miconazole in relation to its efficiency and local tolerance in patients with dermatomycosis. *Med. Cut. Ibero-Latino-Amer.*, v. 12, n. 1, p. 57-61, 1984. Disponível em: *Biblioteca Cochrane Plus*. Acesso em: 06 abr. 2010.
11. LEE, M. The role of corticosteroids in dermatology. *Aust. Prescr.*, v. 21, p. 9-11, 1998.
12. KATZUNG, B. G. (Ed.). *Basic and clinical pharmacology*. 10. ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2007.
13. DRAKE, L. A.; DINEHART, S. M.; FARMER, E. R.; et al: Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 35, p. 615-619, 1996.
14. KIRKUP, M. E.; BIRCHALL, N. M.; WEINBERG, E. G. et al. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children – two comparative studies with fluticasone propionate (0.05%) cream. *J. Dermatol. Treat.*, v. 14, p.141–148, 2003. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/skd/1716/1716_I2.jsp>.
15. THOMAS, K. S.; ARMSTRONG, S.; AVERY, A. et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ*, London, v. 324, p. 768, 2002. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/skd/1716/1716_I2.jsp>.
16. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY MANAGEMENT OF POISONING. A handbook for health care workers. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/management_of_poisoning/en/index5.html>.
17. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.
18. GIBBS, S.; HARVEY, I. Tratamentos tópicos para as verrugas cutâneas. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2008. Search data 2005.
19. MASON, J.; MASON, A. R.; CORK, M. J. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br. J. Dermatol.*, v. 146, p. 351–364, 2002.
20. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Consenso brasileiro de psoríase 2009. disponível em: http://www3.sbd.org.br/I_mg/PagDefault/flash/Arquivos%5CPdfs%5CCapitulo14.pdf
21. GOODFIELD, M. et al. 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. Dermatol. Treat.*, v. 15, n. 1, p. 14-22, 2004.
22. DERM NET, N. Z. NHS Evidence: Skin Disorders Specialist Collection. New Zealand Dermatological Society – Publication type: Reference material <<http://www.dermnetnz.org/treatments/benzoyl-peroxide.html>>.

23. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENT. Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2006. *MMWR*, V. 55, RR-11, p. 1-94, 2006. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5511.pdf>>
24. UNITED KINGDOM NATIONAL GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF ANOGENITAL WARTS. BRITISH ASSOCIATION FOR SEXUAL HEALTH AND HIV. Clinical Effectiveness Group 2007. Disponível em: <<http://www.bashh.org/documents/86/86.pdf>>.
25. NHS Evidence. New Zealand Dermatological Society. *Skin Disorders Specialist Collection*. New Zealand: DermNet NZ. Reference material. Disponível em: <<http://www.dermnetnz.org/viral/genital-warts.html>>.
26. STRONG, M.; JOHNSTONE, P. W. Interventions for treating scabies. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2007. Search date 2007.
27. JOHNSTONE, P.; STRONG, M. Scabies. *Clin. Evid.*, P. 2284-2290, 2006.
28. AGERO, A. L.; VERALLO-ROWELL, V. M. A randomized double-blind controlled trial comparing extra virgin coconut oil with mineral oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis. *Dermatitis*, v.15, n. 3, p.109-116, 2004.

The background is a solid red color. It features several abstract geometric elements: a large, faint, light-red halftone pattern in the top-left corner; a smaller, similar pattern in the bottom-right corner; a series of concentric circles in the top-right corner; and a large, prominent set of concentric circles in the bottom-left corner, with a smaller one partially visible below it. Scattered throughout the lower half are various sizes of solid light-red circles and dots.

MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS NO SISTEMA OCULAR

21 MEDICAMENTOS TÓPICOS USADOS NO SISTEMA OCULAR

Eudiana Vale Francelino

21.1 Anestésico local

Proximetacaína na forma de cloridrato de proximetacaína é um éster do ácido meta-aminobenzóico com propriedade anestésica local. Utilizado em anestesia de superfície na concentração de 0,5% apresentando potência semelhante à tetracaína em concentrações iguais com indução da anestesia dentro de aproximadamente 20 segundos. A duração da ação pode ser de 15 minutos ou mais¹ (ver monografia, página 599).

Em estudo comparativo do uso desse anestésico (proximetacaína) com a tetracaína a 0,5% em pacientes submetidos à facoemulsificação com incisão sem sutura, em 40 pacientes selecionados aleatoriamente, autores observaram que naqueles que usaram proximetacaína houve menor queixa de desconforto (sensação de picada e ferroadada) com relação ao grupo da tetracaína, com significativa diferença estatística, porém sem perda do efeito analgésico. Ainda, a proximetacaína apresenta menor toxicidade corneana, quando comparada com a oxibuprocaina a 0,4% e lidocaína a 2% a 4%^{2,3,4}.

Para a remoção de corpos estranhos ou suturas da córnea 1 ou 2 gotas são instiladas a cada 5 a 10 minutos em até 3 aplicações, ou 1 ou 2 gotas são instiladas 2 a 3 minutos antes do procedimento. Em casos de anestésias profundas, como a necessária para a extração da catarata é instilada 1 gota a cada 5 a 10 minutos para um total de 5 a 7 aplicações.

21.2 Anti-infectantes

Nitrato de prata – o método ideal de profilaxia quanto à *N. gonorrhoeae* é tratar a mãe infectada durante a gravidez, mas isso nem sempre é possível. O risco de infecção gonocócica é elevado, sendo a profilaxia ocular no momento do nascimento particularmente importante por causa do rápido início de conjuntivite e sua gravidade.

Nitrato de prata possui propriedades antissépticas e é usado em muitos países, como uma solução de 1% para a profilaxia da oftalmia neonata. Entretanto, como pode causar irritação, outros fármacos são utilizados. Possui atividade contra todas as cepas de *N. gonorrhoeae*, independentemente da sua susceptibilidade a antibacterianos, e facilmente disponível, mas pode causar conjuntivite química e não se mostrou eficaz na prevenção de conjuntivite por clamídia, apesar de um estudo⁵ ter observado uma redução inesperada na incidência desse tipo de conjuntivite¹. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁶ não recomenda o tratamento profilático com antibacterianos em crianças nascidas de mães com infecção por clamídia não tratada (ver monografia, página 871).

Tetraciclina tem sido relatada ser tão eficaz como o nitrato de prata na proteção contra a conjuntivite gonocócica causada por cepas multirresistentes, sendo um fármaco de escolha¹. Há relatos de que a pomada de tetraciclina seja mais eficaz na prevenção da infecção por clamídia com relação à infecção por gonococos⁵ (ver monografia, página 603).

Gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo e tem ação bactericida contra vários microrganismos Gram-negativos aeróbios e contra algumas cepas de estafilococos. Muitas cepas de bactérias gram-negativas, incluindo espécies de *Brucella*, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Francisella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Vibrio* e *Yersinia* são sensíveis à gentamicina¹ (ver monografia, página 984).

21.3 Anti-inflamatório e antialérgico

Dexametasona é indicada em condições alérgicas graves agudas e crônicas e inflamatórias do globo ocular, que incluem conjuntivite alérgica, úlceras marginais alérgicas da córnea, inflamação do segmento anterior, coriorretinite, uveíte posterior difusa e coroidite (ver monografia, página 619).

A aplicação tópica de corticosteroides em pacientes com infecção ocular bacteriana, fúngica, ou viral pode aliviar os sintomas, mas pode permitir o desenvolvimento de infecção. Em casos de infecção ocular por herpes simples, há o risco de ulceração de córnea e cicatrização que podem levar à perda de visão. Outros riscos incluem o desenvolvimento de glaucoma de ângulo aberto e catarata, que aumentam com a dose e o tempo de tratamento¹. Um estudo⁶ avaliou que o uso pós-operatório de dexametasona na forma de colírio tem um efeito maior nos níveis de glicose no sangue de pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos.

É contraindicada em casos de infecção ocular ou periocular, incluindo doenças virais da córnea e conjuntivite, incluindo ceratite epitelial ativa herpes simples, vaccínia, varicela, doença de micobactérias, e doenças fúngicas.

21.4 Midriático e cicloplégico

Atropina é usada para produzir midríase (início de ação 40 minutos ou mais) e cicloplegia (início 1 a 3 horas com recuperação de 6 a 12 dias) para exame oftalmológico. O uso de ciclopentolato, homatropina ou tropicamida tem sido preferido à atropina por conta do seu início mais rápido e duração de ação mais curta. Atropina é também utilizada no tratamento de uveíte e irite, e em estrabismo. A atropina, por sua potente ação cicloplégica, tem sido usada em exames de refração quando em crianças com idade inferior a 6 anos e em crianças com estrabismo convergente. Alguns fabricantes recomendam que o sulfato de atropina não deva ser usado nos olhos de crianças com menos de 3 meses devido a uma possível associação entre a cicloplegia produzida e o desenvolvimento de ambliopia¹ (ver monografia, página 976).

Tropicamida é midriático fraco de curta ação (pico em 20 a 40 minutos) que facilita o exame de fundo de olho, com recuperação em 1 a 6 horas. Pode também ser usada como cicloplégico em exame de refração em crianças e para evitar sinéquias posteriores em uveíte anterior. O tempo para atingir midríase máxima é de 20 a 40 minutos. O tempo de recuperação é de 6 horas. Para cicloplegia, os tempos são respectivamente de 30 minutos e 6 horas¹ (ver monografia, página 1015).

21.5 Antiglaucomatosos

Acetazolamida é um inibidor sistêmico da anidrase carbônica sendo um potente hipotensor ocular podendo reduzir a pressão intraocular em 25% a 40%. Atua reduzindo a produção do humor aquoso. Acetazolamida é indicada no tratamento de longo prazo do glaucoma primário e secundário de ângulo aberto. Entretanto é geralmente utilizada como fármaco de segunda linha e adicionada a betabloqueadores tópicos. É utilizada também para minimizar o aumento da pressão intraocular associado a cirurgias oculares. Dentre os efeitos adversos observados podem ser citados os efeitos locais como a miopia transitória rara e os sistêmicos como, anorexia, náuseas, cólicas abdominais, diarreia, fraqueza, perda de peso e parestesia⁷. Por sua relação estrutural com as sulfonamidas, a acetazolamida pode produzir reações alérgicas como síndrome de Stevens-Johnson e anemia aplástica⁷. Seu uso está contraindicado em pacientes com doença hepática ou renal grave¹. Deve ser usado com cautela em pacientes idosos com insuficiência renal devido ao aumento do risco de desequilíbrio ácido básico e hidreletrolítico. Pacientes em uso concomitante de altas doses de aspirina

devem também ter precaução, pois os inibidores da anidrase carbônica podem deslocar os salicilatos do plasma para os tecidos¹ (ver monografia, página 364).

Pilocarpina é o miótico de escolha para o glaucoma de ângulo aberto e em crises agudas de glaucoma de ângulo fechado. Sua ação tem início 15 a 30 minutos após aplicação tópica e duração de 4 a 8 horas. Em indivíduos normais, a pilocarpina provoca um aumento inicial da pressão intraocular seguido por uma queda subsequente¹ (ver monografia, página 586).

Timolol é um bloqueador beta adrenérgico não seletivo sem atividades de estabilização de membrana ou simpaticomiméticas intrínsecas e de baixa a moderada lipossolubilidade. No tratamento do glaucoma, o mecanismo exato do efeito hipotensor ocular dos β -bloqueadores não foi claramente definido. No entanto, betabloqueadores parecem produzir uma redução da pressão intraocular, diminuindo a produção do humor aquoso, sendo indicado para o tratamento de glaucoma de ângulo aberto. Quando combinada a outros agentes ou de forma isolada tem sido eficaz em casos de glaucoma crônico de ângulo aberto, hipertensão ocular, e outras doenças oculares em que a redução da pressão intraocular é benéfica. Apesar de timolol ser aplicado localmente, pode entrar na circulação geral e atingir altas concentrações suficientes para causar efeitos sistêmicos, incluindo alterações na frequência cardíaca e ritmo, broncoconstrição, dislipidemia e no Sistema Nervoso Central¹. Uma revisão sistemática de estudos na população pediátrica⁸, realizado sobre a segurança e eficácia do timolol, descreve que ele é a primeira escolha no tratamento do glaucoma pediátrico. Nos casos com redução insuficiente da pressão intraocular (PIO), a combinação de uma vez por dia de timolol e duas vezes por dia de dorzolamida (colírio inibidor da anidrase carbônica) traz um bom controle da PIO. Ambos os medicamentos são eficazes e bem tolerados⁸ (ver monografia, página 828).

21.6 Substituto da lágrima

Hipromelose é amplamente usada na clínica como solução oftálmica e é preferível a metilcelulose. Soluções para lentes de contato com ação desinfetante, conservante e lubrificante contêm concentrações semelhantes¹ (ver monografia, página 767).

21.7 Agentes diagnósticos

Tropicamida é uma amina terciária com ações antimuscarínicas semelhantes às da atropina. É usada como colírio para produzir midríase e cicloplegia em exames oftalmológicos. Apresenta início de ação mais rápida e com menor duração de efeito do que a atropina: midríase é produzida dentro de 20 a 40 minutos de uso e dura cerca de 6 horas; cicloplegia é máxima no período de 30 minutos com curta duração, e recuperação completa da acomodação visual em 6 horas no máximo. Há relatos de que a tropicamida não produz cicloplegia adequada em crianças¹. Contudo, um estudo em crianças com miopia, a tropicamida mostrou-se ser eficaz⁹. Uma única dose de tropicamida 1% é suficiente para surtir o efeito desejável¹⁰ (ver monografia, página 1015).

Fluoresceína é usada para detecção de lesões da córnea e de corpos estranhos, no auxílio da colocação de lentes de contato rígidas e em vários outros procedimentos de diagnóstico oftalmológico. É aplicado na forma de uma solução de 1% ou 2% colírio ou como papéis de sódio estéril impregnado com fluoresceína. Também pode ser dado como um anestésico local geralmente na forma de uma solução de 0,25% com cloridrato de lidocaína, cloridrato oxibuprocaina, ou cloridrato proximetacaina¹. Na apresentação de 2%, usar com precaução em indivíduos com história prévia de alergia, principalmente casos de anafilaxia¹¹. (ver monografia, página 714).

Referências

1. KLASCO, R. K. (Ed.). *Martindale: the extra pharmacopoeia*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
2. HAMILTON, R.; CLAOUÉ, C. Topical anesthesia: proxymetacaine versus amethocaine for clear corneal phacoemulsification. *J. Cataract. Refract. Surg.*, v. 24, p. 1382-1384, 1998.
3. ZEHETMAYER, M.; RADAY, U.; SKORPIK, C. et al. Topical versus peribulbar anesthesia in clear corneal cataract surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.*, v. 22, p. 480-484, 1996.
4. SHAFI, T.; KOAY, P. Randomized prospective masked study comparing patient comfort following instillation of topical proxymetacaine and amethocaine. *Br. J. Ophthalmol.*, v. 82, p. 1285-1287, 1998.
5. LAGA, M, et al. Prophylaxis of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum: a comparison of silver nitrate and tetracycline. *N. Engl. J. Med.*, V. 318, p. 653-657, 1988.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR*, v. 55, (RR-11), p. 1-94, 2006. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5614a3.htm>>.
7. GOLDBERG, I. Drugs for glaucoma. *Aust. Prescr.*, v. 25, p. 142-146, 2002. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/25/6/142/6>>.
8. COPPENS, G. et al. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.*, v. 46, n. 1, p. 12-18, 2009.
9. MANNY, R. E. et al. Tropicamide (1%): an effective cycloplegic agent for myopic children. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v. 42, n. 8, p. 1728-1735, 2001.
10. RATANAPAKORN, T.; YOSPAIBOON, Y.; CHAISIRISAWADSUK, N. Single dose of 1% tropicamide and 10% phenylephrine for pupil dilation. *J. Med. Assoc. Thai.* v. 89, n. 11, p. 1934-1939, 2006.
11. SHAHID, H.; SALMON, J. F. Anaphylactic response to topical fluorescein 2% eye drops: a case report. *J. Med. Case Rep.*, v. 29, n. 4, p. 27, 2010. Disponível em: <<http://www.jmedicalcasereports.com/content/4/1/27>>.



SEÇÃO C

OUTROS MEDICAMENTOS E PRODUTOS PARA A SAÚDE

The background is a solid red color. It features several abstract geometric elements: a large, faint, light-red halftone pattern in the top-left corner; a smaller, similar pattern in the top-right corner; a large, light-red concentric circle pattern in the bottom-left corner; and a smaller, light-red concentric circle pattern in the bottom-right corner. The text "DISPOSITIVO INTRAUTERINO" is centered in the middle of the page in a white, bold, sans-serif font.

DISPOSITIVO INTRAUTERINO

22 DISPOSITIVO INTRAUTERINO

Subcomissão Editorial

Dispositivos intrauterinos (DIU), nos modelos com cobre, constituem método contraceptivo reversível, efetivo e seguro¹, respeitando-se indicações e cuidados pertinentes. O DIU modelo T de cobre possui ação prolongada (dez anos de uso após colocação) e pode permanecer no útero até a menopausa. Sua ação é física sobre o endométrio, onde também libera íons de cobre. Esta dupla atuação perturba o colo, impedindo a migração dos espermatozoides. Sua indicação na contracepção é preferível nas mulheres multíparas, com parceiro fixo, genitalmente saudáveis e que não desejam engravidar a curto prazo. Pode ser opção eventual nas nulíparas que tenham contra-indicações ao uso de anticoncepcionais orais. Sua inserção e remoção do útero devem ser feitas por especialista. Há riscos relacionados ao procedimento de inserção como perfuração e salpingite, reduzidos por técnica e assepsia adequadas. Pode, por vezes, causar sangramento, dor ou reação alérgica. Dor contínua após inserção do DIU pode indicar infecção pélvica associada ao dispositivo. Doença inflamatória pélvica que ocorre meses após a inserção não se relaciona ao uso de DIU. Seu desenho e conteúdo de cobre podem afetar a eficácia e o perfil de efeitos adversos. Uma revisão sistemática Cochrane² de 34 estudos comparou diferentes dispositivos. O modelo T de cobre com 380 mm² (TCu380A) mostrou-se mais eficaz do que aqueles com menores conteúdos de cobre (MLCu375, MLCu250, TCu220 and TCu200). Nenhum deles mostrou diferença em termos de sangramento, dor ou abandono do método (ver monografia, página 650).

Referências

1. LUBIANCA, J. N.; WANNMACHER, L. Contraceptivos orais. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 855-866.
2. KULIER, R. et al. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010, Art. no. CD005347. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=coc>>.

MÉTODOS DE BARREIRA

23 MÉTODOS DE BARREIRA

Subcomissão Editorial

Métodos de barreira configuram um anteparo à progressão dos espermatozoides ao óvulo, e neste contexto destacam-se preservativo masculino e o diafragma. A prevalência no mundo do uso de preservativos masculinos foi de cerca de 6% em 2007, correspondente a 65 milhões de casais. A prevalência do uso de métodos de barreira femininos diminuiu para menos de 1% das mulheres na América do Norte e no Noroeste da Europa, sendo menores em outras partes do mundo. Ensaios clínicos têm demonstrado eficácia contraceptiva que varia de 4% a 19% em um ano de uso dos métodos de barreira mecânica. Entre estes métodos, o preservativo masculino é o único instrumento de comprovada prevenção contra doenças sexualmente transmissíveis (DST), especialmente o HIV. A eficácia do diafragma neste contexto parece ser limitada, porém, observou-se menor incidência de câncer cervical nas mulheres que o utilizavam, provavelmente devido à diminuição de transmissão de subtipos do papilomavírus humano (HPV), relacionados com desenvolvimento de neoplasias. Os métodos de barreira mecânica, especialmente o preservativo, continuarão a ser usados em larga escala devido à sua utilidade no combate a DST, facilidade de utilização, disponibilidade, ausência de efeitos adversos e baixo custo em curto prazo¹.

O **diafragma** é uma membrana de látex que recobre um anel flexível. Consiste num método contraceptivo que pode ser diretamente inserido pela mulher, antes do coito. Existem vários tamanhos do acessório, que deve ser medido por profissional de saúde. Bem ajustado do lado externo do colo uterino constitui barreira física à movimentação dos espermatozoides². Comparado à esponja vaginal, diafragma se mostrou mais eficaz. Houve menor índice de suspensão do método em um ano³. Em relação ao capuz cervical, o diafragma mostrou igual eficácia contraceptiva e apresentou menor índice de efeitos adversos². No entanto, o diafragma apresenta índices de falha maiores que os de contraceptivos orais e dispositivos intrauterinos⁴. Este resultado pode ser explicado pela falta do uso sistemático e/ou por sua aplicação incorreta. Não se demonstrou que associação de diafragma às geleias ou óvulos contendo espermicidas tenha diminuído a falha atribuída ao uso exclusivo do primeiro⁵. Como efeitos adversos do diafragma citam-se infecção urinária e síndrome do choque tóxico. Esta última condição é rara e está associada ao uso de espermicidas, seja durante a menstruação ou no puerpério, ou quando deixados por mais de 24 horas na vagina (usualmente com o diafragma)⁴. O diafragma deve ser evitado por mulheres HIV positivas ou as que estejam sob risco elevado de infecção (ver monografia, página 623).

O **preservativo masculino** (*condom*) envolve o pênis ereto durante a relação sexual. Impede a liberação do esperma no interior da vagina. É método anticoncepcional que protege contra o risco de DST, como gonorreia, sífilis e Aids⁶. Seu uso é recomendado em toda relação sexual. Revisão Cochrane⁷ indica que uso consistente de preservativos resulta em 80% de redução na incidência de infecção pelo HIV. Um estudo comparou efetividade entre preservativos de látex e preservativos de outras qualidades. Maior proporção de usuários preferiu preservativos de outras qualidades, no entanto estes preservativos demonstraram índices significativamente menores de sucesso clínico que os de látex⁸ (ver monografia, página 919).

Referências

1. BATÁR, I.; SIVIN, I. State-of-the-art of non-hormonal methods of contraception: I Mechanical barrier contraception. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, v. 15, n. 2, p. 67-88, 2010.
2. GALLO, M. F. et al. Cervical cap *versus* diaphragm for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010, Art. no. CD003551. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main:php?lang=pt&lib=coc>>
3. KUYOH, M. A. et al. Sponge *versus* diaphragm for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010, Art. no. CD003172. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main:php?lang=pt&lib=coc>>
4. LUBIANCA, J. N.; WANNMACHER, L. Contraceptivos Orais. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 855-866.
5. COOK, L. A. A. Diaphragm *versus* diaphragm with spermicides for contraception. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010, Art. no. CD002031. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main:php?lang=pt&lib=coc>>
6. SANGANI, P.; RUTHERFORD, G.; KENNEDY, G. E. Population-based interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010, Art. no. CD001220. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main:php?lang=pt&lib=coc>>
7. WELLER, S. C.; DAVIS-BEATY, K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010, Art. no. CD003255. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main:php?lang=pt&lib=coc>>
8. GALLO, MF. et al. Non-latex *versus* latex male condoms for contraception. Cochrane atabase Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2010, Art. no. CD003550. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main:php?lang=pt&lib=coc>>



AGENTES DIAGNÓSTICOS

24 AGENTES DIAGNÓSTICOS

Subcomissão Editorial

24.1 Meios de contraste

Diatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina é contraste iodado e radiopaco usado em investigação radiológica. É uma mistura de compostos orgânicos iônicos, na qual a densidade depende da concentração de iodo. A mistura reduz a incidência de efeitos adversos (relacionados à alta osmolaridade) e aumenta a qualidade do exame¹. As misturas contendo diatrizoato de sódio a 10% e diatrizoato de meglumina a 66% são muito utilizadas pelas baixas toxicidade e viscosidade, além do elevado conteúdo de iodo do sal sódico². São indicadas por via arterial ou venosa em tomografia computadorizada, artrografia, aortografia, angiocardiografia, arteriografias (coronariana, renal, periférica e visceral), angiografias cerebral e periférica, nefrotomografia, venografias, colangiografia e urografia excretora. São também usadas em estudos radiológicos do trato gastrointestinal, se administrados por via oral ou retal (ver monografia, página 624).

Ioxitalamato de meglumina + ioxitalamato de sódio é também um contraste iodado e radiopaco, iônico e monomérico com ação semelhante à dos amidotrizoatos (diatrizoatos)³ utilizado em tomografia computadorizada, urografia excretora, ventriculografia, colangiografia, colecistografia e histerossalpingografia. Em estudos radiológicos do trato gastrointestinal, pode ser administrado por via oral. É opção de complemento ao diatrizoato¹ (ver monografia, página 784).

Sulfato de bário é um agente de contraste administrado por via oral ou retal, utilizado na opacificação intracavitária para diagnóstico de anormalidades e defeitos do trato gastrointestinal. É barato, de fácil administração e manuseio, bem tolerado pela maioria dos pacientes, sendo que a via retal está mais associada a possíveis efeitos adversos (ver monografia, página 978).

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <[HTTP://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf)>.
2. BERINGER, P. et al. (eds.) *Remington: the science and practice of pharmacy*. 21. ed. Philadelphia: College of Pharmacy and Science, 2000. P.1035.
3. KLASCO, R. K. (Ed.). *Martindale: the extra pharmacopoeia*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX. Disponível em: <<http://novo.periodicos.capes.gov.br>>.

24.2 Diagnóstico imunológico

Prova tuberculínica (a tuberculina é um **derivado proteico purificado**, na sigla em inglês PPD – purified protein derivative) é um teste de diagnóstico que avalia a hipersensibilidade dos indivíduos a este composto proteico. É empregada na varredura epidemiológica de indivíduos aparentemente saudáveis em situações de exposição a agentes infectantes (por exemplo, profissionais de saúde) e é também usada como auxílio no diagnóstico da tuberculose por *Mycobacterium*, em crianças e em adultos¹ (ver monografia, página 1016).

A interpretação dos resultados deve ser feita de acordo com o aspecto e diâmetro da área ao redor da inoculação. É também conhecida como teste de Mantoux.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
-

24.3 Outros agentes diagnósticos

A **solução de iodo e iodeto de potássio** (iodo 2%/iodeto de potássio 4%), também chamada de **solução de Schiller**, é um teste colpocitológico para pesquisa de células displásicas ou carcinomatosas no colo do útero, sendo utilizada no diagnóstico das neoplasias uterinas. Fundamenta-se na fixação do iodo pelo glicogênio existente no epitélio pavimentoso estratificado do colo. Esta fixação determina coloração marrom, de escura a clara (a coloração tem variedade de acordo com o teor de glicogênio contido nas células). Nas áreas desprovidas de glicogênio – células alteradas – o iodo não será fixado, obtendo-se com o teste uma coloração esbranquiçada¹. Em geral, o resultado está relacionado à presença de tecido formado por células displásicas ou carcinomatosas. No entanto, o teste não deve ser utilizado isoladamente como método de detecção de processo neoplásico, devendo ser realizado na fase final da colposcopia. Constitui método barato, rápido e de fácil utilização em ambulatorio (ver monografia, página 941).

Referências

1. WANNMACHER, L. et al. *Formulário terapêutico nacional*. Rio de Janeiro: ENSP, 2000. [mimeo].

**PRODUTOS PARA O TRATAMENTO
DO TABAGISMO**

25 PRODUTOS PARA O TRATAMENTO DO TABAGISMO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Inspirados, certamente, pelo difícil esforço que representa o abandono ao hábito de fumar, têm sido propostos vários enfoques com o intuito de prestar auxílio a tal decisão. Sob o aspecto farmacológico, vem sendo estudado o uso de ansiolíticos, antidepressivos, clonidina, lobelina e vareniciclina (os dois últimos agonistas parciais de receptor da nicotina), entre outros. Recorre-se ainda a outras técnicas de auxílio, como informação em meios de comunicação de massa¹ e programas de terapia de grupo ou individual^{1,2}.

Há razões para se acreditar que ansiolíticos possam ser úteis na interrupção do hábito de fumar: a ansiedade pode ser sintoma da abstinência ao fumo e o próprio ato de fumar uma tentativa de alívio da ansiedade. Uma revisão sistemática Cochrane com os ansiolíticos diazepam e meprobamato, além de metoprolol, oxprenolol e bupiriona, concluiu pela falta de prova consistente; entretanto, não foram rejeitados possíveis efeitos benéficos que contribuiriam para cessar o hábito³.

Do mesmo modo, há razões para acreditar que os antidepressivos ajudem a parar de fumar. A abstinência à nicotina pode produzir sintomas depressivos ou precipitar episódio intenso, com alívio fornecido pelos antidepressivos; a nicotina pode ter efeitos antidepressivos que sustentam o hábito de fumar e antidepressivos poderiam substituir este efeito; e alguns antidepressivos teriam efeito específico sobre vias neurais ou receptores envolvidos com a dependência à nicotina. Com base nessas hipóteses, outra revisão sistemática Cochrane demonstrou que os antidepressivos bupropiona e nortriptilina ajudam a parar de fumar no longo prazo, mas os inibidores seletivos como fluoxetina não o fazem. Estas provas sugerem que o modo de ação da bupropiona e da nortriptilina seja independente do mecanismo da ação antidepressiva e que ambos teriam eficácia semelhante à substituição pela nicotina, com a vantagem de que seus efeitos adversos raramente levariam à suspensão do tratamento⁴.

Demonstrou-se, apesar do reduzido número de ensaios analisados, que a clonidina é eficaz no tratamento do tabagismo, mas os efeitos adversos limitam sua utilidade⁵. Foi também estudado o efeito de lobelina, um agonista parcial da nicotina, sem que fosse possível provar ser útil⁶.

Bupropiona é antidepressivo e fármaco de primeira escolha para tratamento de fumantes que necessitam auxílio para abandonar o hábito. Múltiplos ensaios clínicos têm provado a eficácia da bupropiona em aumentar o número de tentativas que resultaram bem sucedidas; comprovou-se, em estudo multicêntrico com 707 fumantes, que bupropiona é bem tolerada e quando combinada a aconselhamento propicia maior índice de abandono ao fumo que placebo⁷. Uma revisão sistemática e meta-análise demonstrou que bupropiona facilita o abandono ao fumo em pacientes com esquizofrenia, sem trazer risco de piora no estado mental⁸. O uso de bupropiona, associado a terapêuticas psicológicas de apoio e reforço, reduz o ganho de peso em mulheres anteriormente fumantes⁹. Entretanto, este fármaco não mostrou efetividade quando usado por fumantes adolescentes com o intuito de parar de fumar – assim como não foi possível demonstrar evidência para a nicotina¹⁰ (ver monografia, página 520).

Nicotina tem sido empregada com a intenção de substituir temporariamente a maior parte deste alcaloide fornecido pelo tabaco, de maneira a reduzir o motivo para fumar, os sintomas de abstinência e realizar a transição entre o hábito de fumar e a abstinência completa. A reposição de nicotina tem se mostrado eficaz, qualquer que seja a forma farmacêutica empregada: goma de mascar, adesivos transdérmicos, aerossol nasal, inalantes e pastilhas. Uma revisão sistemática

(111 ensaios com cerca de 40.000 participantes) avaliou a eficácia das várias formas farmacêuticas comparadas a placebo, a influência das doses, formas e tempo de uso da reposição de nicotina, bem como da associação com apoio oferecido aos fumantes; concluiu-se que todas as formas de reposição de nicotina disponíveis no mercado mundial aumentam em 50% a 70% as possibilidades de sucesso quando o propósito é parar de fumar, e que melhores resultados são obtidos com a goma de mascar contendo 4 mg, em comparação a 2 mg; outra conclusão foi a de que a efetividade da reposição de nicotina é intensamente independente da duração, assim como da intensidade do apoio adicional dado ao dependente¹¹. No Brasil não estão disponíveis as apresentações aerossol nasal e inalador contendo nicotina e, ainda, sabe-se que são necessários mais estudos para definir a reposição de nicotina no longo prazo e sua reutilização em reincidentes depois do tratamento inicial (ver monografia, página 864).

Referências

1. SOWDEN, A. J. Mass media interventions for preventing smoking in young people. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD001006. DOI: 10.1002/14651858.CD001006.pub4. Acesso em: 25 jul. 2010. ATENÇÃO: Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)
2. STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Group behavior therapy programmes for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD001007. DOI: 10.1002/14651858.CD001007.pub3. Acesso em: 25 jul. 2010. Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)
3. HUGHES, J. R.; STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Anxiolytics for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD002849. DOI: 10.1002/14651858.CD002849.pub3. Acesso em: 25 jul. 2010. Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)
4. HUGHES, J. R. et al. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub3. Acesso em: 25 jul. 2010. Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)
5. GOURLAY, S. G. et al. Clonidine for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000058. DOI: 10.1002/14651858.CD000058.pub1. Acesso em: 25 jul. 2010. Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)
6. STEAD, L. F.; HUGHES, J. R. Lobeline for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000124. DOI: 10.1002/14651858.CD000124.pub3. Acesso em: 25 jul. 2010. Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)
7. TONNESEN, P. et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J. Intern. Med.*, Oxford, Inglaterra, v. 54, n. 2, p. 184-192, 2003.
8. TSOI, D. T.; PORWAL, M.; WEBSTER, A. C. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatr.*, London, v. 196, n. 5, p. 346-353, 2010.
9. LEVINE, M. D. et al. Bupropion and cognitive behavioral therapy for weight-concerned women smokers. *Arch. Intern. Med.*, Liege, Belgica, v. 170, n. 6, p. 543-550, 2010.
10. GRIMSHAW, G. I. L. L.; STANTON, A. Tobacco cessation interventions for young people. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub4. Acesso em: 25 jul. 2010. Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)
11. STEAD, L. F. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2010. Art. No. CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub2. Acesso em: 26 jul. 2010. Faltou a página da internet (Disponível em <www..>)



SOLUÇÕES PARA DIÁLISE

26 SOLUÇÕES PARA DIÁLISE

Rogério Hoefler

Em pacientes com insuficiência renal, hemodiálise é o método preferido para corrigir o acúmulo de toxinas, eletrólitos e fluidos¹.

A fórmula da solução para hemodiálise deve conter um agente tamponante, visando à manutenção do equilíbrio ácido-base, além de eletrólitos, glicose e um ácido orgânico. Em soluções com altas concentrações de cálcio e magnésio, a adição do tampão bicarbonato pode resultar em formação de carbonatos, levando à precipitação. Uma opção adotada no passado foi o emprego do tampão acetato, composto que sofre biotransformação, principalmente nos músculos, gerando bicarbonato em sequência de reações químicas que consomem dióxido de carbono. Contudo, as sessões de hemodiálise com acetato como agente tamponante podem produzir substante elevação do teor de acetato no sangue, que se associa com a ocorrência de náuseas e vômitos, cefaleia, acidose metabólica, desequilíbrio hemodinâmico e hipoxia^{2,3}.

Atualmente, empregam-se em hemodiálise duas soluções concentradas, uma alcalina e outra ácida, para evitar as precipitações associadas ao bicarbonato e os efeitos adversos atribuídos ao acetato^{2,3}.

O agente tamponante utilizado nas soluções concentradas é o bicarbonato de sódio a 8,4%, componente da solução alcalina. A solução ácida contém glicose, eletrólitos e pequena quantidade de ácido orgânico (acético, láctico ou cítrico). Durante a sessão de hemodiálise, as duas soluções são continuamente aspiradas e misturadas com água tratada, constituindo o banho de diálise diluído, com pH entre 6,8 e 7,3 e sem riscos de precipitação de sais de cálcio ou magnésio^{2,3}.

A tendência atual é usar soluções dialíticas com concentrações de sódio de 138 a 140 mEq/L, que se associam a maiores ganhos de intervalo dialítico e hiperpotassemia. No que concerne às concentrações de potássio, os valores de 1,5 a 2,0 mEq/L são habitualmente utilizados. Valores próximos aos limites superiores são recomendados para pacientes predispostos a arritmias e para aqueles que fazem uso prolongado de digitálicos³. 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^{2,3}. A diálise sem glicose está associada à perda de glicose (e estímulo à cetogênese e gliconeogênese), maior redução na osmolaridade plasmática durante o procedimento e, eventualmente, sinais clínicos de hipoglicemia. A diálise com teor de glicose próximo aos valores normais é intuitivamente mais fisiológica³. A solução ácida concentrada para hemodiálise disponível no Brasil contém os eletrólitos sódio, potássio, cálcio, magnésio e cloreto, além de glicose e ácido acético, nos limites recomendados para segurança e efetividade nas sessões de diálise³.

As **soluções para diálise peritoneal** são empregadas para corrigir desequilíbrio eletrolítico e sobrecarga de fluido, e remover metabólitos, em pacientes com insuficiência renal¹. Este tipo de diálise é menos eficiente que a hemodiálise, mas é preferida em crianças, nos pacientes diabéticos e naqueles com doença cardiovascular sem controle. Também é usada em pacientes capazes de manejar sua condição ou naqueles que estão longe de um centro de diálise. Contudo, é imprópria para pacientes que tenham se submetido a significativa cirurgia abdominal¹. Durante a diálise peritoneal, uma solução é infundida na cavidade peritoneal (abdome), por meio de um cateter, onde ocorre troca de eletrólitos por difusão e convecção, e o fluido excedente é removido por osmose, usando a membrana peritoneal como uma membrana osmótica^{1,4,5}. Depois de determinado tempo, o líquido é drenado, reiniciando assim um novo ciclo^{4,5} (ver monografia, página 942).

Há duas formas de diálise peritoneal¹:

- *diálise peritoneal ambulatorial contínua* (CAPD) – realizada manualmente pelo paciente, muitas vezes ao dia.
- *diálise peritoneal automatizada* (APD) – realizada por máquina, durante a noite.

A CAPD é muito utilizada em hospitais de países em desenvolvimento, por causa de simplicidade de manuseio das trocas de banho e a suavidade do próprio processo^{6,7}. Contudo, as provas atuais são insuficientes para se estabelecer a efetividade relativa da CAPD, comparativamente à hemodiálise em hospital ou em residência, para adultos com doença renal em estágio terminal⁸. A APD não se mostrou significativamente mais vantajosa do que a CAPD em desfechos clínicos importantes, como função renal residual. Contudo, a APD pode ser considerada útil em grupos selecionados de pacientes, tais como nos mais jovens e naqueles que trabalham ou estudam, por sua vantagem psicossociais⁹. A complicação mais comum e grave da diálise peritoneal é a infecção do peritônio (peritonite), associada a importante morbidade e abandono da técnica pelos doentes em tratamento^{1, 10-14}. O risco para o desenvolvimento de peritonite deve-se a diversos fatores, tais como tempo prolongado de tratamento, velocidade das trocas dos banhos, concentrações das soluções e o uso do cateter, o qual mantém comunicação do peritônio com o meio externo¹¹.

Atualmente, antibióticos de amplo espectro devem ser empregados no momento em que é feito o diagnóstico de peritonite. Em casos de peritonite recorrente, a conduta mais importante é remover o cateter de diálise¹⁵. As soluções para diálise peritoneal contêm eletrólitos em concentrações semelhantes às encontradas no plasma, além de glicose ou outro agente osmótico apropriado. Tais soluções sempre contêm sódio, cloreto e bicarbonato (ou um precursor); elas também podem conter cálcio, magnésio, e raramente potássio¹.

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model formulary 2008*. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf>.
2. BRENNER, B. M.; RECTOR, F. C. (Ed.). *Brenner & Rector's the kidney*. 7th. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 2586-2610.
3. RIELLA, M. C. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 877-889.
4. GUIMARÃES, R. A. C. Análise da implantação do sistema fechado simplificado durante a assistência de enfermagem aos clientes em diálise peritoneal intermitente manual. *Rev. Med. Aeronaut. Bras.*, v. 43, n.1/2, p. 10-19, 1993.
5. CALDERÓN, E. C. et al. Uso y manejo del catéter de diálisis peritoneal permanente en pediatría. *Acta Pediatr. Méx.*, v. 17, n. 2, 64-66, 1996.
6. CASTRO, R. P. et al. Ultrafiltração convencional com modificação técnica no tratamento cirúrgico dos defeitos cardíacos congênitos. *Rev. Bras. Cirur. Cardiovasc.*, v. 21, n. 1, p. 42-49, 2006.
7. CAVAGNARO, F. S. M. Terapias continuas de reemplazo renal agudo en pediatría. *Rev. Chil. Urol.*, v. 68, n. 2, p. 125-130, 2003.
8. VALE, L. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) versus hospital or home haemodialysis for end-stage renal disease in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD003963. DOI: 10.1002/14651858.CD003963.pub1.
9. RABINDRANATH, K. S. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD006515. DOI: 10.1002/14651858.CD006515.pub2.

10. LIMA, L. Peritonites em diálise peritoneal pediátrica. *Rev. Port. Nefrol. Hipert.*, v. 19, n. 2, p. 103-110, 2005.
11. NOBLAT, A. C. B. et al. Peritonite por “B. subtilis” em diálise peritoneal intermitente, crônica. *J. Bras. Nefrol.*, v. 10, n. 3, p. 99-102, 1988.
12. DALY, C. et al. Double bag or Y-set *versus* standard transfer systems for continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD003078. DOI: 10.1002/14651858.CD003078.pub2.
13. STRIPPOLI, G. F. M. et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD004679. DOI: 10.1002/14651858.CD004679.pub4.
14. STRIPPOLI, G. F. M. et al. Catheter type, placement and insertion techniques for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD004680. DOI: 10.1002/14651858.CD004680.pub4.
15. WIGGINS, K. J. et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD005284. DOI: 10.1002/14651858.CD005284.pub1



PARTE III

MONOGRAFIAS DOS PRODUTOS
EM ORDEM ALFABÉTICA

ABACAIR (ver SULFATO DE ABACAIR)

ACETATO DE BETAMETASONA + FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA

Paulo Sérgio Dourado Arrais

Na Rename 2010: itens 3.2 e 17.2

Apresentação

- Suspensão injetável (3 mg + 3 mg)/mL.

Indicações ^{3, 9, 10}

- Prevenção do desenvolvimento da síndrome de angústia respiratória, hemorragia intraventricular e morte do recém-nascido em mulheres grávidas com risco de interrupção prematura da gravidez (idade gestacional de 24 a 34 semanas) e em grávidas com ruptura precoce de membranas (idade gestacional menor que 32 semanas).

Contraindicações ^{3, 4, 10}

- Hipersensibilidade a betametasona ou a outros corticosteroides.
- Infecções fúngicas sistêmicas.

Precauções ^{3, 4, 9, 10}

- Exclusivo para via intramuscular.
- Usar com cuidado nos casos de:
 - pré-eclampsia e hipertensão arterial sistêmica.
 - síndrome de Cushing e supressão adrenocortical.
 - diverticulite, colite ulcerativa, hiperglicemia, hipotireoidismo, osteoporose, úlcera péptica, miastenia grave, tendências psicóticas e insuficiência renal.
 - herpes simples ocular e infecções sistêmicas não tratadas com antimicrobiano.
- Cursos repetidos de betametasona antes do parto expõem a maior risco de corioamnionite, endometrite, seps e morte neonatal.
- Pode suprimir o sistema imunitário, predispondo a infecções.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{3, 8, 9}

Gestantes

- Dose de 12 mg, por via intramuscular, a cada 24 horas, durante 2 dias (2 doses), entre a 24ª e a 34ª semanas da gravidez. A administração da mesma dose feita 24 horas antes do parto pode ainda trazer algum benefício.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 10}

- O efeito ótimo ocorre em 24 horas e permanece por 7 dias.
- Absorção: (intramuscular) é rapidamente distribuída a todos os tecidos corporais.
- Atravessa a barreira placentária.
- Metabolismo: hepático (principalmente)
- Meia-vida de eliminação: cerca de 60 horas.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{9, 11}

- Em doses altas, ou repetidas, podem induzir insuficiência suprarrenal reversa no recém-nascido.

Interações de medicamentos ^{3, 10}

- Cetoconazol, eritromicina, itraconazol, quinidina, verapamil: pode ocorrer aumento de efeito de betametasona pela redução do metabolismo.

- Contraceptivos orais contendo estrogênios: o estrogênio pode alterar o metabolismo e a ligação proteica dos glicocorticoides, levando a diminuição da depuração renal, aumento do tempo de meia-vida e do efeito terapêutico e tóxico dos corticoides. Ajuste da dose do corticosteroide pode ser necessário.
- Fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina: pode haver redução de efeito de betametasona.
- Fluoroquinolonas: o uso concomitante com betametasona aumenta o risco de ruptura de tendões.
- Vacinas com vírus vivos ou outros imunizantes: a administração de vacinas com vírus vivos para pacientes recebendo doses imunossupressoras de glicocorticoide pode potencializar a replicação dos vírus e/ou diminuir a resposta dos anticorpos do paciente à vacina.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para evitar vacinas sem consulta prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de infecções.
- Não interromper o uso sem consultar o médico.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 10}

- Armazenar a suspensão a temperaturas entre 15 e 30 °C. Proteger da luz.
- Não injetar por via intravenosa.
- Não misturar com solução injetável de anestésico local (lidocaína 1% ou 2%) contendo parabenos, fenol ou outros preservativos.

ACETATO DE DEXAMETASONA (ver DEXAMETASONA E ACETATO DE DEXAMETASONA)

ACETATO DE HIDROCORTISONA

Paulo Sérgio Dourado Arrais

Na Rename 2010: itens 3.2 e 20.3

Apresentação

- Creme 1%.

Indicações ^{1, 2, 9}

- Tratamento sintomático de processos alérgicos e inflamatórios cutâneos, tais como dermatite atópica, eczemas, dermatite de contato, picadas de insetos, eczema de escabiose e pruridos.
- Reações fototóxicas.
- Tratamento de curta duração da psoríase da face e dobras.
- Dermatite esfoliativa, seborreica e facial, pitiríase rósea e líquen plano.

Contraindicações ^{1-5, 8, 9}

- Hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação.
- Infecções cutâneas fúngicas, bacterianas ou virais não tratadas com antimicrobiano.
- Rosácea, acne, dermatite perioral, psoríase em placa e urticária.
- Pele com cortes, feridas.
- Infecção no local do tratamento, atrofia pré-existente da pele.

Precauções ^{1-5, 8, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças (maior absorção e maior susceptibilidade a efeitos adversos; limitar o período de tratamento em 5 a 7 dias).
 - idosos (maior risco de púrpura e lacerações na pele).

- lactação (ver Apêndice B).
- Evitar tratamentos prolongados, principalmente na face, e também em crianças.
- Manter distante dos olhos.
- Fator de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-3, 9}

Adultos e crianças

- Aplicar fina camada na área afetada, 1 a 2 vezes ao dia, durante 1 a 2 semanas. Em adultos, pode-se aplicar até 4 vezes ao dia.
- 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 uma 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2,3,9}

- Absorção: rápida.
- A absorção é afetada pelo tipo de veículo utilizado, pela área de aplicação e pelo grau da lesão na pele.

Efeitos adversos ^{1-4,9}

- 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.
- Quadros acneiformes, afinamento da pele, telangiectasia, estrias, diminuição na cicatrização de feridas, equimose, hirsutismo, ardor, prurido e irritação no local da aplicação, dermatite de contato, rosácea, dermatite perioral, hipertricose, foliculite, furunculose, pústulas, piodermia, hipopigmentação.
- Hiperestesia.
- Catarata, glaucoma.
- Síndrome de Cushing, edema.
- Úlcera gástrica.
- Hipertensão, síndrome hipercalcêmica.

Orientações aos pacientes ^{3, 9}

- 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 ⁹

- Armazenar a temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados. Evitar o congelamento. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade.

ACETATO DE LEUPRORRELINA

Larissa Niro

Na Rename 2010: itens 6.2.2, 18.1

Apresentação

- Pó para suspensão injetável 3,75 mg.

Indicações ^{2-4, 9}

- Câncer de próstata avançado (tratamento paliativo).
- Endometriose.
- Anemia devido a leiomioma uterino (tratamento pré-operatório associado a ferro).
- Puberdade precoce central.

Contraindicações ^{2, 3, 9}

- Hipersensibilidade a leuprorrelina ou aos análogos do hormônio liberador de gonadotrofina, ou a qualquer componente da formulação.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- A amamentação é contraindicada com o uso deste medicamento (ver Apêndice B).
- Osteoporose grave.
- Metástase vertebral.
- Obstrução urinária no câncer de próstata.

Precauções ^{2, 3, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história familiar de osteoporose ou pacientes com doença osteometabólica (pode ocorrer redução da densidade mineral óssea).
 - uso prolongado de outros fármacos e produtos que reduzam a densidade dos ossos, incluindo álcool e tabaco.
 - idosos (não há estudos apropriados sobre a relação da idade com os efeitos da leuprorrelina, na população geriátrica; entretanto, este medicamento é frequentemente usado neste grupo, especialmente para o tratamento de câncer de próstata).
 - diabetes melito.
 - homens com risco de exacerbação do câncer (devem ser monitorados durante o primeiro mês de tratamento).
- Mulheres devem usar métodos contraceptivos não-hormonais durante todo o período do tratamento.

Esquemas de Administração ^{2, 3, 4, 9}**Crianças***Puberdade precoce central*

- Dose inicial 0,3 mg/kg, por via intramuscular, a cada 4 semanas, com dose mínima de 7,5 mg. Se necessário, a dose pode ser aumentada em 3,75 mg a cada 4 semanas.

Adultos*Câncer de próstata avançado*

- 3,75 a 7,5 mg, por via intramuscular, a cada 4 semanas, durante no máximo 6 meses;

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 (tratamento pré-operatório associado a ferro)*
- 3,75 mg por via intramuscular, uma vez por mês até o máximo de 3 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 9}

- Absorção: acetato de leuprorrelina não é muito ativo quando dado por via oral, mas é bem absorvido por via subcutânea ou intramuscular.
- Aumento transitório das concentrações de testosterona e estradiol ocorrem nas primeiras semanas de tratamento. Níveis de castração e pós-menopausa ocorrem em 2 a 4 semanas, respectivamente.

- Biodisponibilidade: após injeção intramuscular com a formulação de depósito é estimada em cerca de 90%.
- Amenorreia ocorre frequentemente 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.
- Excreção: Renal. A eliminação é menor que 5% de uma dose de 3,75 mg.

Efeitos adversos ^{2, 3, 4, 9}

- Apoplexia hipofisária (estado mental alterado, colapso cardiovascular, diplopia, cefaleia, alterações visuais, vômitos).
- Distúrbio tromboembólico, leucopenia, trombocitopenia, embolia pulmonar.
- Edema periférico, arritmias cardíacas ou palpitações, angina ou enfarte do miocárdio, hipotensão, síncope.
- Eritema (1,7% a 12,5%), dor, endurecimento, granulomas e abscesso estéril são particularmente associados com injeções de depósito de análogos de gonadorelina (incidência de 5%); necrólise hemorrágica do macroedema e fraqueza generalizada.
- Alopecia (2,2% a 2,3%).
- Fogachos (5,3%), amenorreia, sangramento vaginal profuso, efeitos androgênicos, aumento de peso, diminuição da libido. Os análogos da gonadorelina causam efeitos adversos similares aos da menopausa nas mulheres e orquiectomia nos homens e incluem suores noturnos (2,7% a 3,3%), 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, nos músculos e nas articulações, parestesia.
- Exacerbação da depressão, alteração do humor, cefaleia, tontura, anorexia, paralisia, distúrbios de memória.
- Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Orientações ao paciente⁹

- 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 à leiomioma uterino ou endometriose, ocorrer amenorreia ou de períodos menstruais irregulares.
- Alertar para notificar caso a menstruação regular 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 não-hormonais. Suspender o tratamento com acetato de leuprorrelina 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 reversiva depois da suspensão.
- Alertar que o acompanhamento do tratamento pelo médico é muito importante.

Aspectos farmacêuticos ⁹

- 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 sob temperatura ambiente (15 a 30 °C). Não congelar. Manter ao abrigo da luz.
- Acetato de leuprorrelina para injeção (depósito intramuscular) deve ser reconstituído com volume apropriado do diluente fornecido pelo produtor, a suspensão deve ser agitada até homogeneização completa para dispersar eventuais partículas.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: itens 18.4.2 e 18.4.5

Apresentações

- Comprimido 2,5 e 10 mg.
- Suspensão injetável 150 mg/mL.

Indicações¹⁻⁴

- Contracepção (injeção trimestral).
- Distúrbios vasomotores da menopausa.
- Endometriose.
- Hemorragias uterinas.
- Amenorreia secundária.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao acetato de medroxiprogesterona ou a qualquer componente da formulação.
- Tumores malignos de mama ou em órgãos genitais.
- Disfunções hepáticas.
- Porfiria.
- Tromboembolismo venoso e doenças arteriais.
- Hemorragia geniturinária não diagnosticada.
- Histórico de abortos espontâneos.
- Histórico de prurido ou icterícia idiopática durante a gravidez.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - perda de densidade óssea, risco de tromboembolismo, retenção de fluidos orgânicos, asma, depressão, convulsões, epilepsia, enxaqueca, diabetes, hiperlipidemias, disfunções cardíacas, hipertensão, histórico de desenvolvimento de tumor de mama e distúrbios oftálmicos.
 - distúrbios de sangramento menstrual.
 - insuficiência hepática e renal (ver Apêndice D).
 - climatério (sinais e sintomas do climatério podem ser mascarados).
- Evitar terapia prolongada.

Esquemas de administração¹⁻³

Adultos

Amenorreia secundária

- 2,5 a 10 mg, por via oral, durante 5 a 10 dias, iniciando entre o 16º e o 21º dia do ciclo. Repetir por três ciclos em amenorreia secundária.

Contracepção

- 150 mg, por via intramuscular, até o 5º dia do ciclo menstrual, repetidos a cada 3 meses.
- Após o parto, a administração deve ser realizada até o 5º dia posterior ao nascimento ou, em caso de amamentação, até 6 semanas.

Endometriose

- 10 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 90 dias, iniciando no primeiro dia do ciclo.

Hemorragias uterinas

- 2,5 a 10 mg, por via oral, durante 5 a 10 dias, iniciando entre o 16º e o 21º dia do ciclo. Repetir por dois ciclos em hemorragia uterina disfuncional.

Menopausa

- 5 a 10 mg, por via oral, durante 12 a 14 dias por mês, iniciando no 1º ou 16º dia do ciclo
- Em mulheres com leiomioma, considerar doses menores de 2,5 mg por dia

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas, por via oral; aproximadamente 3 semanas, por via intramuscular.
- Metabolismo preponderantemente hepático.
- Eliminação preponderantemente renal.
- Meia-vida: 12 a 17 horas (oral) ou 50 dias (intramuscular).

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Alterações de peso corporal (frequência da reação: acima de 5%)
- Amenorreia, desordens menstruais, maior retardo na volta da fertilidade (forma de depósito), galactorreia.
- Diminuição da massa óssea (frequência da reação: acima de 5%), osteoporose
- Dor abdominal (acima de 5%)
- Astenia, vertigens, cefaleia.
- Trombose venosa profunda, embolia pulmonar.
- Icterícia.
- Anafilaxia.
- Síndrome de Cushing.

Interações de medicamentos ³

- Alprazolam pode ter seu risco de toxicidade aumentado pela inibição do metabolismo hepático. Monitorar o aumento da resposta ao benzodiazepínico.
- Aprepitanto, bexaroteno, bosentana e rifampicina podem induzir o metabolismo da medroxiprogesterona administrada por via oral. Orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento.

Orientações às pacientes ^{1, 3, 4}

- 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 farmacêuticos ³

- Conservar à temperatura ambiente (15 a 30 °C). Manter em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.
- Agitar bem, antes da utilização por via intramuscular.

ACETATO DE MEGESTROL

Larissa Niro

Na Rename 2010: item 6.2.1

Apresentação

- Comprimido 160 mg

Indicações^{2-4, 12}

- Carcinoma de mama (tratamento paliativo).
- Carcinoma de endométrio (tratamento paliativo).

Contraindicações^{3, 13}

- História de hipersensibilidade ao acetato de megestrol ou a qualquer outro componente da formulação.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diabetes ou hiperglicemia e história de doença tromboembólica.
 - retirada após uso prolongado (possibilidade de insuficiência suprarrenal).
 - crianças e idosos (segurança e efetividade do megestrol não foram estabelecidas).
 - lactação.
- Concentrações elevadas de megestrol aumentam a taxa de crescimento da microbiota normal, conduzindo a um aumento da inflamação gengival e sangramento. Um programa de limpeza estritamente reforçado por um profissional, combinado com controle de placas pelo paciente, irá minimizar a gravidade.

Esquemas de administração^{2-4, 12}

Adultos

Carcinoma de mama

- 160 mg/dia, por via oral, por dois meses de tratamento contínuo; a dose pode chegar até 800 a 1.600 mg/dia em câncer de mama avançado metastático; a eficácia é observada no mínimo após 2 meses de tratamento contínuo.

Carcinoma de endométrio

- 40 a 320 mg/dia, por via oral, em doses divididas, por dois meses de tratamento contínuo.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 14}

- Absorção: bem absorvido oralmente.
- 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, 3, 13, 14}

- Efeitos mais graves: insuficiência suprarrenal, anemia (5%), trombose venosa profunda, tromboflebite e embolia pulmonar.
- Hipertensão (8%), edema (1% a 3%), palpitação (1% a 3%), cardiomiopatia (1% a 3%).
- Erupções cutâneas (2% a 12%), prurido, alopecia, sudorese.
- Insônia (6%), cefaleia (10%), confusão (1% a 3%), convulsões (1% a 3%), depressão (1% a 3%).
- Impotência (4% a 14%), mascaramento do início da menopausa, hiperglicemia (16% com doses altas de megestrol).
- Diarreia (6% a 15%), flatulência (10%), indigestão, vômitos (6%), náuseas (5%).

- Aumento de apetite e ganho de peso (mais de 50%).
- Sangramento endometrial na retirada.
- Alterações de humor.
- Retenção hídrica.
- Desenvolvimento de folículos ovarianos.
- Distúrbios visuais, incluindo perda parcial da visão.
- Febre (1% a 6%).

Interações de medicamentos ³

- Ciclosporina pode ter sua hepatotoxicidade aumentada pelo megestrol.

Orientações ao paciente ³

- Alertar para ter cuidado ao dirigir ou desenvolver atividade que requeira 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.
- Orientar para notificar afecções gengivais ao longo do tratamento.
- Alertar para descontinuar o medicamento em caso de perda de visão parcial ou total ou início repentino de proptose, diplopia ou enxaqueca.
- Alertar para notificar sobre história de alergia a amendoim ou de hipersensibilidade às progestinas ou a qualquer componente do produto.

Aspecto farmacêutico ³

- Armazenar os comprimidos a temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C, em recipiente bem fechado.

ACETATO DE SÓDIO

Letícia Figueira Freitas

Na Renome 2010: item 10.3

Apresentação

- Solução injetável 2 mEq/mL.

Indicação

- Nutrição parenteral em casos de acidose.

Contraindicações ⁴

- Alcalose metabólica ou respiratória, hipocalcemia ou hipocloridria.

Precauções ⁴

- Sais de sódio devem ser usados com extrema cautela em pacientes com hipertensão, edema periférico ou pulmonar, insuficiência renal, pré-eclampsia, aldosteronismo ou outras condições associadas a retenção de sódio.

Esquemas de administração ⁴

- As doses devem ser estabelecidas com base nas necessidades de cada paciente e na composição do produto utilizado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Sofre biotransformação para bicarbonato.
- A concentração plasmática de sódio desejada deve estar entre 135 a 145 mmol/litro.

Efeitos adversos ⁴

- Hipopotassemia e alcalose metabólica, com uso excessivo e principalmente em pacientes com prejuízo da função renal.
- Hipernatremia com uso excessivo (sintomas: sonolência, confusão, parada respiratória e coma). Os sintomas no SNC são mais graves quando a hipernatremia se desenvolve rapidamente. Se ocorrer depleção de volume, podem surgir outros sintomas como hipotensão, taquicardia e sintomas de insuficiência respiratória.

- Hipertonicidade muscular, contração muscular e tetania (especialmente em pacientes com hipocalcemia).
- Edema periférico e pulmonar (nos casos de retenção e excesso de sódio).

Interações de medicamentos ⁴

- Salicilatos, tetraciclina e barbitúricos: aumento da excreção renal por alcalinização da urina, porque são substâncias ácidas.
- Fármacos alcalinos: têm sua meia-vida prolongada, podendo resultar em toxicidade.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Composto cristalino, muito solúvel em água e solúvel em álcool.
- Uma solução a 5% em água apresenta pH de 7,5 a 9,0.
- A solução deve ser armazenada em recipiente hermético.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.

ATENÇÃO: se ocorrer alcalose metabólica por dose excessiva, o tratamento consiste principalmente em correção apropriada de fluido e equilíbrio eletrolítico.

ACETAZOLAMIDA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 21.5

Apresentação

- Comprimido 250 mg

Indicações ^{1,3}

- Glaucoma de ângulo aberto crônico (adjuvante).
- Glaucoma secundário.
- Pré-operatório de glaucoma de ângulo fechado agudo.

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade a acetazolamida, sulfonamidas ou inibidores da anidrase carbônica, ou a qualquer componente da formulação.
- Glaucoma de ângulo fechado crônico (pode mascarar deterioração).
- Hipopotassemia.
- Hiponatremia.
- Acidose hiperclorêmica.
- Insuficiência renal grave.
- Insuficiência hepática grave.
- Insuficiência adrenocortical (doença de Addison).
- Cirrose hepática.

Precauções ^{1, 4, 5, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos, diabetes melito, obstrução pulmonar ou enfizema, insuficiência renal leve ou moderada (ver Apêndice D), insuficiência hepática (leve ou moderada).
 - dose elevada (pode aumentar sonolência e/ou parestesia e diminuir diurese).
 - uso prolongado (monitorar contagem sanguínea e eletrólitos).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Pode diminuir a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Esquemas de administração ¹⁻³

Adultos

Glaucoma de ângulo aberto crônico e glaucoma secundário

- 250 mg a 1 g por dia, por via oral, em doses divididas até de 6 em 6 horas. Ajustar de acordo com sintomatologia e pressão intraocular

Pré-operatório em glaucoma de ângulo fechado agudo

- 250 mg, por via oral, a cada 4 horas. Alguns pacientes respondem a 250 mg, por via oral, a cada 12 horas.

Idosos

Glaucoma de ângulo aberto crônico

- Iniciar com 125 mg, por via oral, a cada 6 horas. Se dose bem tolerada sem redução da pressão intraocular, ajustar a dose e acompanhar a pressão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção oral.
- Duração da ação: 8 a 12 horas.
- Pico de concentração: 1 a 4 horas.
- Ligação a proteínas plasmáticas: 70% a 90% dependendo da depuração renal.
- Não metabolizada: 90% a 100% da dose é excretada inalterada na urina em até 24 horas após a administração.
- Meia-vida de eliminação: 4-8 horas.
- Dialisável.
- Alimentos não alteram biodisponibilidade.
- Efeito é dose-dependente, mas há pouco efeito adicional com doses maiores.

Efeitos adversos ^{1, 3-5}

- perda de apetite e peso, sede, diarreia, melena, anorexia, náusea, vômito, alteração do paladar.
- confusão, parestesia, sonolência, depressão fadiga, irritabilidade.
- alteração na audição, zumbido (frequente no início do tratamento).
- inibição da libido.
- urticária.
- poliúria, glicosúria, hematúria, cálculos renais, cristalúria e cólica renal, aumento da frequência urinária ou do volume da urina.
- função hepática alterada.
- glaucoma de ângulo fechado.
- acidose metabólica e alteração nos eletrólitos se uso prolongado.
- reações adversas semelhantes à das sulfonamidas (anafilaxia, discrasias sanguíneas, eritema multiforme, necrólise hepática fulminante, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

Interações de medicamentos ^{3,5}

- Ácido acetilsalicílico e outros salicilatos: aumento do efeito da acetazolamida. Monitorizar toxicidade por salicilato, especialmente em pacientes com disfunção renal ou doses altas de ácido acetilsalicílico.
- Digoxina (por indução de hipopotassemia), ciclosporina e sotalol (por indução de hipopotassemia e hipomagnesemia): aumento da toxicidade. Se for possível, evitar as combinações. Se administrados concomitantemente, monitorar níveis de ciclosporina circulante e ajustar dose de ciclosporina se necessário; também monitorar pacientes para aumento da toxicidade da ciclosporina (disfunção renal e neurotoxicidade).
- Fenitoína e fosfenitoína: aumento do risco de osteomalácia. Monitorar paciente para sinais iniciais de osteomalácia; suspender acetazolamida e administrar vitamina D e fosfato.
- Lítio: pode haver tanto efetividade reduzida como concentração plasmática aumentada, com aumento na toxicidade (fraqueza, tremor, sede, confusão).

Orientações aos pacientes ^{1, 9}

- Alertar para não operar máquinas ou dirigir.
- Orientar para ingerir bastante líquido durante o tratamento, para evitar cálculos renais.
- Orientar para usar preferentemente pela manhã e, se possível, evitar doses após as 18 h, devido ao efeito diurético.
- Dose esquecida: orientar para ingerir imediatamente quando lembrar.
- Orientar para não suspender repentinamente, quando o objetivo for o controle de epilepsia.
- Orientar para a ingestão de bastante líquido para evitar cálculos renais.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 9}

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Proteger do calor, da umidade e da luz direta.
- Medicamentos produzidos por laboratórios diferentes só podem ser intercambiáveis quando houver informação sobre a bioequivalência.
- Comprimidos de acetazolamida podem ser triturados. São relatadas preparações extemporâneas a partir dos comprimidos, tanto sob forma de suspensões como de soluções (que devem ser tamponadas a pH 4,0). Trituram-se os comprimidos, suspendendo o pó resultante em xarope de gosto forte (cereja, framboesa, chocolate, etc). Pode suspender-se até 500 mg em 5 mL de xarope, mas uma suspensão que contenha 250 mg por 5 mL tem melhor palatabilidade. Esta suspensão é estável por uma semana. A refrigeração pode melhorar o sabor, mas não aumenta a estabilidade. Os elixires ou outros veículos que contenham álcool ou glicerina não proporcionam suspensão de sabor palatável. O armazenamento deve ser feito entre 15 e 30 °C e ao abrigo da luz direta.

ATENÇÃO: usar com cautela na insuficiência renal por risco de acidose.

ACICLOVIR E ACICLOVIR SÓDICO

Vanessa Rocha Machado

Na Rename 2010: item 5.5.1**Apresentações**

- Comprimido 200 mg.
- Pó para solução injetável 250 mg.

Indicações ^{1-4, 15}

- Infecção por vírus *Herpes simplex* (tratamento e profilaxia).
- Infecção por vírus *Varicella-zoster* em indivíduos imunocomprometidos (tratamento e profilaxia).
- Tratamento de *Herpes zoster*.

Contraindicação ³

- Hipersensibilidade ao aciclovir ou a qualquer componente da formulação.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso intravenoso (deve ser reservado para tratamento de encefalite, pneumonite e infecções graves e disseminadas, especialmente em neonatos).
 - pacientes obesos (calcular a dose com base no peso ideal para altura para evitar dose excessiva).
 - idosos
 - insuficiência renal (requer ajuste de dose).
 - outros agentes nefrotóxicos (evitar uso concomitante).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1-4, 15}

Crianças até 3 meses de idade

Infecção por vírus Herpes simplex mucocutânea

- 20 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 14 dias

Infecção congênita por vírus Herpes simplex disseminada ou com envolvimento do SNC

- 20 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 21 dias

Crianças de 3 meses a 12 anos

Infecção por vírus Herpes simplex em pacientes imunocomprometidos

- 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 7 dias. Dose máxima de 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.

Encefalite por vírus Herpes simplex

- 20 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante pelo menos 10 dias, possivelmente por 14 a 21 dias

Infecção por vírus Varicella-zoster em pacientes imunocomprometidos

- 20 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 7 dias. Dose máxima de 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.

Crianças com mais de 12 anos e Adultos

Infecção mucocutânea por vírus Herpes simplex

- 200 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento ou se não obter cura completa

Infecção mucocutânea por vírus Herpes simplex em pacientes imunodeprimidos

- 400 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento ou se não obter cura completa
- 5 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, por 7 dias. Dose máxima de 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.

Infecção genital por vírus Herpes simplex

- 200 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, ou 400 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias (primeiro episódio) ou 5 dias (recidiva) ou período superior se aparecerem novas lesões durante o tratamento ou se não obter cura completa

Infecção genital por vírus Herpes simplex em pacientes imunodeprimidos

- 400 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias (primeiro episódio) ou 400 mg, por via oral, de 8 em 8 horas, durante 5 a 10 dias (recidiva)
- 5 a 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 2 a 7 dias ou até melhora clínica, seguido de terapia oral para completar pelo menos 10 dias de tratamento em primeiro episódio grave

Prevenção de recidiva de infecção genital por vírus Herpes simplex

- 400 mg, por via oral, a cada 12 horas, ou 200 mg, por via oral, a cada 8 horas, aumentado para 400 mg, por via oral, a cada 8 horas se houver recidiva durante o tratamento, interrompendo o tratamento a cada 6 a 12 meses para reavaliar a frequência de recidiva. Considerar retratamento após 2 a 3 recidivas.

Prevenção de recidiva de infecção genital por vírus Herpes simplex em pacientes imunocomprometidos

- De 200 a 400 mg, por via oral, a cada 6 horas, ou 800 mg, por via oral, a cada 12 horas, interrompendo o tratamento a cada 6 a 12 meses para reavaliar a frequência de recidiva. Considerar retratamento após 2 a 3 recidivas.

Encefalite por vírus Herpes simplex

- 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante pelo menos 10 dias, possivelmente por 14 a 21 dias

Herpes zoster

- 800 mg, por via oral, a cada 4 horas, 5 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias.
- 5 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua por 1 hora, a cada 8 horas, durante 5 dias.

Infecção por vírus Varicella-zoster em pacientes imunocomprometidos

- 10 mg/kg, por via intravenosa, em infusão contínua durante 1 hora, a cada 8 horas, durante 7 dias. Dose máxima 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 15}

- Início de efeito: 1,5 a 2,5 horas (oral).
- Meia-vida: 2 a 19,5 horas (dependente da função renal).
- Excreção: renal (62% a 91%).

Efeitos adversos ^{2, 3, 15}

- Náusea e vômito (7%), diarreia (8% a 9%), epigastralgia.
- Erupção cutânea (4% a 5%).
- Cefaleia (13%).
- Tromboflebite (14%), necrólise ao extravasamento.
- Agitação, confusão mental, letargia, tremor, alucinação (1%).
- Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucocitose e neutrofilia (menor que 1%).
- Elevação transitória da creatinina sérica (4% a 5%), insuficiência renal (5% a 10%), hematúria (1%) quando usado em altas doses.

Interações de medicamentos ³

- Ácido valproico, fenitoína, fosfenitoína podem ter seu efeito reduzido por aciclovir. Considerar terapia com outro antiviral.
- Zidovudina: aumento de letargia e fadiga. Alertar paciente quanto ao risco de fadiga excessiva pelo uso concomitante do aciclovir com zidovudina.

Orientações ao paciente ³

- Orientar para a necessidade de aumento da ingestão hídrica durante o tratamento.
- Evitar relações sexuais enquanto estiver com herpes genital.
- Usar preservativo masculino para evitar doença sexualmente transmissível.
- Esclarecer o paciente, que apesar da frequência a cada 4 horas, a dose oral da madrugada não deve ser feita e que não haverá prejuízo no efeito terapêutico.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 a 25 °C. Manter ao abrigo do ar, calor, luz direta e umidade.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Após reconstituição com água estéril para injeção, a diluição em glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% é estável por 24 horas.
- Incompatibilidades: água bacteriostática para injeção, aztreonam, dobutamina, dopamina, foscarnete, idarrubicina, levofloxacino, meropeném, ondansetrona, piperacilina sódica/tazobactam, sargramostim, vinorelbina.

ATENÇÃO: devido ao risco de precipitação do aciclovir nos túbulos renais, recomendar o aumento de ingestão hídrica durante o tratamento. No caso de administração intravenosa, evitar infusão por tempo inferior a uma hora, para prevenir danos renais ³.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Aline Lins Camargo

Na Rename 2010: itens 2.1, 2.3, 3.1, 14.3 e 15.3

Apresentações

- Comprimidos 100 mg e 500 mg.

Indicações ^{1-4, 8, 16, 17}

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

Contraindicações ^{1-4,8,17}

- Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a anti-inflamatórios não-esteroides.
- Crianças e adolescentes com menos de 16 anos (risco de síndrome de Reye).
- Tratamento de gota.
- Ulceração péptica prévia ou ativa.
- Hemofilia e outras doenças hemorrágicas.

Precauções ^{1-4, 8,17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - asma, pólipos nasais e outras doenças alérgicas, hipertensão não controlada, desidratação, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e consumo exagerado de álcool.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - cirurgias (suspender o uso uma a duas semanas antes do procedimento para reduzir o risco de sangramento excessivo.
 - uso de bebida alcoólica (risco de sangramento gastrointestinal).
 - ocorrência de zumbidos ou perda de acuidade auditiva (suspender o uso).
 - idosos (mais Susceptíveis aos efeitos tóxicos dos salicilatos).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-3, 8, 17, 18}

Adultos

Dor leve a moderada, febre e enxaqueca

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

Doenças inflamatórias

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

Profilaxia e tratamento de doença tromboembólica

- Dose de 100 a 200 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Prevenção de formação de trombo após cirurgia cardíaca

- Dose de 100 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Prevenção secundária de evento vascular encefálico transitório

- Dose de 100 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, com início nas primeiras horas após o episódio e mantida durante tempo indeterminado.

Prevenção secundária de enfarte agudo do miocárdio

- Dose de 100 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante tempo indeterminado.

Terapia adjuvante em angina estável e instável

- Dose de 100 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante tempo indeterminado.

Terapia de enfarte agudo do miocárdio em associação com trombolítico

- Dose única de 150 a 300 mg, por via oral, administrada precocemente após o diagnóstico. Dose de manutenção de 100 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Terapia após angioplastia com inserção de stent coronariano

- Dose de 300 mg, por via oral, pelo menos 2 horas antes da inserção, e após 150 a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 8, 17}

- Início de efeito: 15 a 30 minutos (analgésico, antipirético e anti-inflamatório), 1 a 7,5 minutos (antiplaquetário).
- Pico de efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 4 a 6 horas.
- Meia-vida de eliminação: ácido acetilsalicílico: 15 a 20 minutos; salicilatos (dose dependente): 2,5 a 3 horas (500 mg); 5 a 6 horas (acima de 1.000 mg).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos^{1-3,8,17}

- Geralmente são leves e infrequentes em doses baixas.

Frequentes

- Indigestão, náuseas, vômitos.

Graves

- Úlceras gastrintestinais (6% a 31%)
- Sangramentos.
- Perda auditiva e zumbido no ouvido (uso de doses elevadas e/ou crônico).
- Broncoespasmo, angioedema, reações de hipersensibilidade, síndrome de Reye (crianças).

Interações de medicamentos^{1-3,8,19}

- Ácido valproico: pode aumentar as concentrações séricas de ácido valproico livre. Com doses repetidas, monitorar concentração plasmática de ácido valproico, sintomas de toxicidade do ácido valproico e enzimas hepáticas.
- Anticoagulantes (anisindiona, femprocumona, heparina, heparinas de baixo peso molecular, varfarina): aumento da atividade anticoagulante e risco de sangramento. A administração combinada deve ser evitada sempre que possível. Quando administrados juntos monitorar paciente cuidadosamente. Ajuste da dose do anticoagulante pode ser necessário.
- Celecoxibe: aumento do risco de sangramento gastrintestinal. Observar pacientes para sinais de sangramento gastrintestinal, quando doses elevadas de ácido acetilsalicílico são utilizadas.

- Cetorolaco: pode resultar em aumento dos efeitos adversos gastrintestinais (úlceras pépticas, sangramento e perfuração gastrintestinal). Uso concomitante é contraindicado.
- Corticoides sistêmicos (por exemplo, prednisona, prednisolona, dexametasona, metilprednisolona): aumento do risco de ulcerações gastrintestinais e concentrações séricas sub-terapêuticas do ácido acetilsalicílico. Monitorar pacientes para efeitos adversos gastrintestinais excessivos e para diminuição da efetividade do ácido acetilsalicílico.
- Diltiazem, verapamil: pode resultar em prolongamento do tempo de sangramento. Monitorar pacientes para sinais e sintomas de sangramento, especialmente no trato gastrintestinal.
- Estreptoquinase: aumento do risco de complicações hemorrágicas. O uso concomitante com ácido acetilsalicílico deve ser evitado em paciente com acidente vascular isquêmico até trombólise ter sido completada.
- Furosemida: pode diminuir o efeito diurético da furosemida. Em adultos, evitar doses superiores a 650 mg de ácido acetilsalicílico quando administrado com furosemida.
- Ginkgo: aumento do risco de sangramento. Monitorar sinais de sangramento.
- Ibuprofeno: possível redução do efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico. Uso concomitante deve ser evitado (aumento dos efeitos adversos), mas caso este seja necessário, usar o ácido acetilsalicílico pelo menos 30 minutos antes ou 8 horas após a administração de ibuprofeno.
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), como captopril e enalapril: o uso concomitante com ácido acetilsalicílico pode diminuir a efetividade do inibidor da ECA. Avaliar a relação risco-benefício do uso combinado.
- Inibidores da recaptação de serotonina (citaprolam, fluoxetina, paroxetina, sertralina): aumento do risco de sangramento. Monitorar pacientes em relação a sinais de sangramento.
- Metotrexato: aumento do risco de toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, ulcerações nas mucosas). Monitorar sinais de toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrintestinal.
- Nitroglicerina: pode aumentar as concentrações de nitroglicerina e depressão aditiva da função plaquetária. Esta interação pode ser usada terapêuticamente em pacientes com enfarte agudo do miocárdio. Em outros pacientes, monitorar resposta exacerbada à nitroglicerina, evidenciada por cefaleia e síncope.
- Sulfonilureias (exemplo, clorpropamida, tolbutamida): aumento do risco de hipoglicemia. Em pacientes recebendo doses elevadas de ácido acetilsalicílico, monitorar glicose sanguínea e sinais clínicos de hipoglicemia. Ajuste da dose da sulfonilureia pode ser necessário.
- Ticlopidina: aumento do risco de sangramento. Uso concomitante deve ser acompanhado de monitoria cuidadoso da função hematológica.
- Vacina contra varicela: pode aumentar o risco de desenvolvimento de síndrome de Reye. Evitar uso de salicilatos por 6 semanas após administração da vacina.
- Venlafaxina: aumento do risco de sangramento. Monitorar pacientes para sinais de aumento de sangramento quando venlafaxina é iniciada ou descontinuada.

Orientações aos pacientes ^{3,8,17,20}

- 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 grande quantidade de água ou leite para evitar desconforto gastrointestinal.
- Reforçar a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas.
- Alertar que é importante notificar imediatamente ao médico se apresentar os seguintes efeitos adversos: dor de estômago forte, vômito com sangue ou vômito com aparência de grumos de café, sangue nas fezes ou urina, exantema ou bolhas na pele com prurido intenso, inchaço da face ou pálpebras, respiração difícil ou ruidosa, muita tontura ou sonolência, zumbido no ouvido.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 17}

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em embalagens bem fechadas e protegidas de calor excessivo, umidade e luz direta.
- Após exposição à 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.

ÁCIDO FÓLICO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: itens 3.3, 10.1, 12 e 15.1

Apresentação

- Comprimido 5 mg
- Solução oral 0,2 mg/mL

Indicações ^{1,3}

- Anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico.
- Deficiência de folato devido a má-nutrição, gravidez, uso de antiepilépticos ou má-absorção.
- Prevenção de defeito do tubo neural na gravidez.
- Prevenção de efeitos adversos induzidos pelo metotrexato em doença reumática.

Contraindicações ^{1, 3}

- Anemia megaloblástica não diagnosticada ou outro estado de deficiência de vitamina B12, a não ser que seja associado a vitamina B12, para evitar precipitação de neuropatia (degeneração subaguda da coluna vertebral).
- Hipersensibilidade ao ácido fólico.
- Doença maligna dependente de folato.

Precauções ^{1, 3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - mulheres que recebem terapia anticonvulsivante (ácido fólico pode reduzir ação do anticonvulsivante).
 - anemia perniciosa e deficiências de vitamina B12 (podem ser mascaradas com doses acima de 0,1 mg/dia), especialmente em idosos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A.

Esquemas de administração ¹⁻³

Crianças

Anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico

- até 1 mg/dia, via oral, a cada 24 horas, independente da idade, até resolução dos sintomas. Após normalização dos índices sanguíneos, dose de manutenção conforme faixa etária:
 - Menores de 1 mês: 0,1 mg, por via oral, a cada 24 horas;
 - De 1 mês a 4 anos: até 0,3 mg, por via oral, a cada 24 horas;
 - Maiores de 4 anos: 0,4 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Criança de 2 a 18 anos

Prevenção de efeitos adversos induzidos pelo metotrexato em doença reumática

- 1 mg, por via oral, a cada 24 horas, ou 5 mg, por via oral, uma ou duas vezes por semana.

Adultos

Anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico

- até 1 mg, por via oral, a cada 24 horas, até resolução dos sintomas. Após normalização dos índices sanguíneos, dose de manutenção de 0,4 mg (0,8 mg para mulheres grávidas e lactantes), por via oral, a cada 24 horas.

Prevenção de defeito do tubo neural na gravidez

- da primeira ocorrência: 0,4 mg, por via oral, a cada 24 horas, de 4 semanas antes da concepção até as primeiras 12 semanas de gravidez.
- da recorrência: 4 a 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, de 4 semanas antes da concepção até as primeiras 12 semanas de gravidez.

Prevenção de efeitos adversos induzidos pelo metotrexato em doença reumática

- 5 mg, por via oral, uma vez por semana

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Metabolito ativo: 5-metiltetraidrofolato, que é extensamente ligado a proteínas plasmáticas
- Eliminação renal quase completamente sob a forma de metabólitos.
- Removido por hemodíalise, mas não significativamente nos pacientes bem nutridos.

Efeitos adversos ³⁻⁵

- Reação alérgica, incluindo broncoespasmo, eritema, febre, mal-estar geral, exantema ou prurido (incidência rara)
- Náusea, distensão abdominal, desconforto, flatulência, sabor amargo na boca (doses altas)
- Distúrbios do sono, confusão, irritabilidade, agitação, dificuldade de concentração, depressão (doses altas)

Interações de medicamentos ⁵

- Fenitoína pode ter suas concentrações reduzidas, com possível redução dos efeitos. Monitorar concentração de fenitoína e ajustar dose, se necessário.

Orientações aos pacientes ³

- Alimentos ricos em ácido fólico: vegetais verdes, cereais, frutas e 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.
- Alertar para usar a dose esquecida o mais breve possível. Se estiver perto da hora regular, ingerir a dose normal e ignorar a dose esquecida. Alertar para não usar duas doses ao mesmo tempo.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Não congelar.
- Manter ao abrigo de ar e luz.

ÁCIDO FOLÍNICO (ver FOLINATO DE CÁLCIO)

ÁCIDO SALICÍLICO

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 20.4

Apresentação

- Pomada 5% (FN).

Indicações¹⁻⁴

- Hiperkeratoses, como ictioses, ceratose plantar e das mãos.
- Psoríase.
- Dermatite seborreica.
- Verrugas e calosidades (empregam-se formulações contendo 5% a 40% de ácido salicílico).

Contraindicações^{1,3,4}

- Crianças com menos de 2 anos de idade.
- Aplicação sobre feridas ou inflamações cutâneas.
- Hipersensibilidade a salicilatos.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças e indivíduos com insuficiência hepática ou renal (o risco de salicilismo deve ser monitorado).
 - distúrbios circulatórios, diabetes e neuropatia periférica.
- 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.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{1,3}

Crianças com mais de 2 anos

Psoríase

- aplicar, por via tópica, a cada 24 horas, sobre a área limpa e seca, considerando-se o risco aumentado de toxicidade devido à maior proporção da área tratada em relação à superfície corporal total.

Adultos

Hiperkeratoses, psoríase e dermatite seborreica

- aplicar, por via tópica, a cada 24 horas, sobre a área limpa e seca, preferentemente à noite, mantendo-a sob oclusão

Verrugas e calosidades de mãos e pés (geralmente de 5% a 40%)

- aplicar, por via tópica, a cada 12 a 24 horas, durante até 12 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Absorção sistêmica: aproximadamente 25%.
- Pode atravessar a barreira placentária.
- Eliminação urinária.
- Pico de concentração: 5 horas (com oclusão)

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Irritação local, dermatite, ressecamento da pele, queimadura, ardor, prurido.
- Salicilismo, geralmente após aplicação excessiva, particularmente em crianças.

Interações de medicamentos^{2,3}

- Antifúngicos: têm sua absorção facilitada pela redução da camada de queratina (efeito sinérgico).
- 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.

Orientações aos pacientes ^{1,3,4}

- 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.
- Lavar as mãos antes e após a aplicação do medicamento.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ÁCIDO VALPROICO (ver VALPROATO DE SÓDIO OU ÁCIDO VALPROICO)

ÁGUA PARA INJEÇÃO

Letícia Figueira Freitas

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 9

Apresentações

- Ampolas de 5 mL e 10 mL.
- Frascos de 100 mL e 500 mL.

Indicação^{1, 4}

- Veículo para preparação de medicamentos para administração parenteral, para ressuspensão, dissolução ou diluição em formulações estéreis.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Deve ser estéril e livre de pirogênio.
- Quando usada para preparação de soluções parenterais, deve ser esterilizada antes, ou a solução final deve ser esterilizada após o preparo.
- Armazenar sob temperatura ambiente, mantendo o sistema hermeticamente fechado para impedir contaminação.

ALBENDAZOL

César Augusto Braum

Na Rename 2010: item 5.6.1

Apresentação

- Comprimido mastigável 400 mg.
- Suspensão oral 40 mg/mL.

Indicações ^{1-4, 8, 14}

- Infestações helmínticas pelos nematódios *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, Larva migrans visceral, Larva migrans cutânea, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis*, *Trichinella spiralis*, *Wuchereria bancrofti*.
- Infestações helmínticas pelos cestódios *Echinococcus granulosus* (cisto hidático), *Taenia saginata*, *Taenia solium* (neurocisticercose).
- *Giardia intestinalis* (*Giardia lamblia* ou *Giardia duodenalis*).

Contraindicações ^{3,14}

- Hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.

Precauções ^{1, 3, 8, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:

- tratamento para neurocisticercose (tratar previamente com corticosteroides, por vários dias, para minimizar episódios de hipertensão cerebral e minimizar reações alérgicas; pode ser considerado o uso de anticonvulsivantes).
- cisticercose (aumento do risco de lesões na retina).
- tratamento prolongado (monitorar função hepática e toxicidade medular).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 8, 14}

Crianças menores de 2 anos

Infecções gastrintestinais por nematódios

Ascaris lumbricoides, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* e *Enterobius vermicularis*

- 200 mg, por via oral, em dose única; o tratamento pode ser repetido após 3 semanas, principalmente em enterobíase.

Trichuris trichiura

- 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.

Infecção por Strongyloides stercoralis

- 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.

Infecções por Taenia saginata e T. solium

- 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.

Adultos e crianças acima de 2 anos

Infecções gastrintestinais por nematódios

Ascaris lumbricoides, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* e *Enterobius vermicularis*

- 400 mg, por via oral, em dose única; o tratamento pode ser repetido após 2 a 3 semanas, principalmente em enterobíase.

Trichuris trichiura

- 400 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.

Infecção por Strongyloides stercoralis

- 400 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas, durante 2 a 3 dias.

Infecções por cestódios

Echinococcus granulosus (Equinococose cística)

- Menos de 60 kg: 7,5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, com as refeições, durante 28 dias. Interromper o tratamento por 14 dias e repetir o esquema posológico por até 3 vezes. Dose máxima diária: 800 mg.
- Mais de 60 kg: 400 mg, por via oral, a cada 12 horas, com as refeições, durante 28 dias. Interromper o tratamento por 14 dias e repetir o esquema posológico por até 3 vezes.

Echinococcus multilocularis (Equinococose alveolar)

- Mesmo esquema posológico anterior, mas os ciclos podem continuar por meses ou anos.

Taenia solium (Neurocisticercose)

- Menos de 60 kg: dose 7,5 mg/kg/dia, por via oral, a cada 12 horas, por 8 a 30 dias; dose máxima diária: 800 mg.
- Mais de 60 kg: dose 400 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 8 a 30 dias.
- O curso de terapia pode ser repetido, se necessário.

Taenia saginata (Teníase)

- 400 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.

Infecções por Giardia intestinalis

- 400 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 5 dias.

Infecções por Wuchereria bancrofti

- 400 mg, por via oral, a cada 24 horas, juntamente com citrato de dietilcarbamazina, 6 mg/kg, durante 7 dias.

Infecções por *Trichinella spiralis*

- 400 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 8 a 14 dias.

Larva *migrans* visceral

- 400 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias.

Larva *migrans* cutânea

- 400 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 3 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 14}

- Absorção: menos de 5%. Absorção aumenta com alimentação rica em gorduras.
- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 8 a 15 horas
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo na forma de sulfóxido)
- Excreção: extensivamente pela bile. A excreção renal é baixa.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4, 8, 14}

- Dor epigástrica, náusea, vômitos, anorexia, obstipação, xerostomia, diarreia.
- Cefaleia, tontura (leves e transitórios em terapia de curto prazo), aumento da pressão intracraniana.
- Erupções cutâneas, alopecia, prurido, urticária, edema, Síndrome Stevens-Johnson.
- Aumento dos níveis séricos das transaminases, icterícia (rara), colestase.
- Fadiga.
- Febre.
- Leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia (em tratamentos prolongados), anemia aplástica, neutropenia, agranulocitose, pancitopenia.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 8, 14}

- Orientar para ingerir durante as refeições para aumentar a absorção do fármaco e para evitar suco de pomelo, pois o uso concomitante pode aumentar o risco de efeitos adversos do albendazol
- Alertar para não ingerir as duas doses ao mesmo tempo

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar os comprimidos em local seco, ao abrigo de luz e calor.

ALBUMINA HUMANA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.5

Apresentação

- Solução injetável 20%

Indicações ³

- Hipoalbuminemia (grandes queimados, sepse, cirrose hepática, quando houver edemas refratários aos diuréticos e que coloquem em risco a vida).
- Hipoproteïnemia aguda com edema

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade à albumina.
- Pacientes em risco de sobrecarga circulatória aguda (insuficiência cardíaca, edema pulmonar, anemia grave).

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardíaca ou circulatória (administrar lentamente para evitar rápida elevação na pressão arterial e insuficiência cardíaca; monitorizar função cardiovascular e respiratória).
 - administração da solução concentrada (corrigir desidratação).
 - insuficiência renal crônica.

- anemia crônica.
- hipovolemia, queimadura e hipoalbuminemia (aumento de 5% no risco de mortalidade).

Esquemas de administração ³

Crianças

Hipoalbuminemia

- 0,5 a 1 g/kg, por via intravenosa, à velocidade de infusão de 0,05 a 0,1 g por minuto, a cada 1 ou 2 dias ou conforme cálculo de reposição da perda de proteína. Dose máxima diária: 6 g/kg.

Adultos

Hipoalbuminemia (hipoproteinemia aguda com edema e/ou grande quantidade de perda de proteína)

- 4 a 6 g, por via intravenosa, à velocidade de infusão de até 0,25 mg/minuto com albumina diluída a 5% e 0,2 a 0,4 mg/minuto de albumina a 20%.

Efeitos adversos ^{2,3}

- Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia).
- Insuficiência cardíaca
- 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.

Interações de medicamentos ⁸

- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA): risco de reações atípicas (rubor, hipotensão). IECA devem ser suspensos pelo menos 24 horas antes da substituição plasmática, quando são administrados grandes volumes de albumina humana.

Orientação ao paciente ³

- Alertar para o possível desenvolvimento de reação alérgica à albumina.

Aspectos farmacêuticos ^{3,8}

- Armazenar sob refrigeração, entre 2 a 8 °C. Não usar soluções que foram congeladas, ou se estiverem turvas ou com sedimentos.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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% com água esterilizada para injeção produz solução hipotônica que, se administrada, pode resultar em hemólise potencialmente fatal ou insuficiência renal aguda, ou ainda hiponatremia ou edema cerebral. Pode não ser adequada para administração rápida em grandes volumes (troca de plasma ou plasmaferese)
- Pode ser administrada juntamente ou combinada com sangue total, plasma ou glicose, lactato de sódio ou cloreto de sódio.
- Não administrar soluções se decorridas mais de 4 horas desde a abertura do frasco.

ATENÇÃO: devido ao risco associado a administração de soluções hipotônicas, as soluções de albumina humana a 20% devem conter 130-160 mEq de sódio por litro. O rápido aumento na pressão arterial que acompanha a administração de albumina humana, após lesões ou cirurgia, pode revelar pontos de sangramento não aparentes com a pressão mais baixa; observar cuidadosamente o paciente para prevenir hemorragia e choque.

ALCATRÃO MINERAL

Fernando Genovez de Avelar

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 20.4

Apresentação

- Pomada 1% (FN).

Indicações ¹⁻⁴

- Psoríase em placa crônica, em monoterapia ou associada à radiação ultravioleta.
- Fase de liquenificação de eczema atópico crônico.

Contraindicações ¹⁻³

- Psoríase purulenta, aguda ou inflamada.
- Eczema exsudativo.
- Foliculite ou acne.
- Hipersensibilidade aos componentes da formulação.
- Fotossensibilidade.

Precauções ^{1-4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - tratamento que inclua 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).
 - lactação.
- Evitar exposição do paciente à luz solar ou à radiação ultravioleta para reduzir as reações de fotossensibilidade.
- 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.

Esquema de administração ¹⁻³

Adultos e crianças

- Aplicar sobre a pele limpa, de uma a três vezes ao dia.

Aspecto farmacocinético clinicamente relevante³

- Excreção: urinária. Detecta-se acridina na urina após o uso tópico.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Mais comuns: foliculite estéril, alteração da cor de pele e pelos, irritação e alergia de contato.
- Pouco frequentes: reações de fotossensibilidade, dermatite de contato, fototoxicidade, lesões herpéticas e verrugas plantares quando associado à radiação ultravioleta.
- Raramente: Hipersensibilidade, psoríase pustular generalizada.

Orientações aos pacientes ¹⁻⁴

- Orientar para utilizar filtro solar para proteger a área tratada da luz solar.
- Orientar para evitar contato com os olhos e outras mucosas.
- Orientar para evitar contato com áreas da pele que contenham cortes ou arranhões.
- Alertar que a pomada possui odor desagradável e pode manchar a roupa.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados, longe do calor, umidade e luz direta.

ÁLCOOL ETÍLICO

Letícia Figueira Freitas

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 5.7

Apresentações

- Solução 70% (p/p) (FN).
- Gel 70% (FN).

Indicações ^{1,2,4}

- Antissepsia da pele antes de injeção, punção venosa ou procedimento cirúrgico.
- Desinfecção e limpeza de mãos, superfícies e equipamentos.

Precauções ^{1,2}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - lesões e ferimentos abertos.
 - aplicação em conjunto com procedimentos diatérmicos, que envolvem geração de calor no tecido por meio de corrente elétrica (podem ocorrer queimaduras graves na pele com este ou outros desinfetantes alcoólicos).
- Líquido inflamável.

Esquemas de administração ¹

- Aplica-se solução não diluída, sob fricção, para assepsia de pele.
- Aplica-se álcool como desinfetante sobre superfícies, equipamentos fixos e artigos que não toleram outros tipos de desinfecção ou esterilização.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Ressecamento, descamação e irritação cutânea, somente em aplicações frequentes.

Interações de medicamentos ³

- Soluções com iodopovidona e clorexidina proporcionam efeito germicida aumentado.

Aspecto farmacêutico ^{1, 5}

- Preparo deve ser ajustado com alcoômetro, para garantir a concentração desejada.

ATENÇÃO: não é eficaz para a esterilização de instrumentos cirúrgicos ou odontológicos devido à baixa atividade contra os esporos de bactérias e à incapacidade de penetrar em materiais ricos em proteínas.

Não diluir ou misturar a solução ou gel com outros produtos, sob risco de perda da efetividade, exceto quando explicitamente determinado pelo fabricante.

Pode ocorrer necrólise hemorrágica localizada se usado com clorexidina para limpeza de coto umbilical.

ALENDRONATO DE SÓDIO

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2010: item 19

Apresentação

- Comprimido de 70 mg.

Indicação ^{2, 3, 8, 17}

- Tratamento da osteoporose.

Contraindicações ^{2-4,8,17}

- Anormalidades esofágicas e outros fatores que retardem o esvaziamento esofágico.

- Hipersensibilidade ao alendronato ou a qualquer componente da fórmula.
- Hipocalcemia.
- Incapacidade de ficar em pé ou sentado de forma ereta por 30 minutos.

Precauções ^{2-4,8,17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - alterações gastrintestinais.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ^{2-4, 8, 17}

Adultos

Tratamento de osteoporose masculina e osteoporose pós-menopausa

- 70 mg, por via oral, a cada 7 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 17}

- Absorção: pouco absorvido via oral. A presença de cálcio e outros cátions polivalentes reduz significativamente a absorção de alendronato.
- Biodisponibilidade: 0,7% (mulheres) 0,59% (homens). Alimento reduz a biodisponibilidade em 40%.
- Pico de resposta: 6 a 12 meses, em tratamento de mulheres pós-menopausa
- Tempo para pico plasmático: 1 hora
- Metabolismo: o alendronato não é metabolizado
- Excreção: renal 50%. A depuração renal é reduzida significativamente em pacientes com disfunção renal
- Meia-vida de eliminação: 1,9 horas (ossos: até 10 anos)

Efeitos adversos ^{2-4, 7, 8, 17}

- Incidência acima de 10%:
 - hipocalcemia (transitória, leve); hipofosfatemia (transitória, leve)
- Incidência entre 1% e 10%:
 - cefaleia.
 - dor abdominal, refluxo ácido, refluxo gastroesofágico; dispepsia; náusea, flatulência; diarreia, obstipação, úlcera esofágica; úlcera gástrica; distensão abdominal; gastrite; vômito; disfagia.
 - dor musculoesquelética; câimbra muscular.
- Incidência abaixo de 1%
 - Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, eritema, prurido, exantema.
 - Erosão esofágica com sangramento, úlcera, duodenal, perfuração esofágica, estreitamento esofágico, esofagite,
 - Febre,
 - Síndrome tipo influenza,
 - Hipocalcemia (sintomática),
 - Mialgia,
 - Osteonecrose de mandíbula,
 - Edema periférico,
 - Dor óssea, muscular e articular.

Orientações ao paciente ^{2-4, 8, 17}

- Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo cheio de água, não menos do que 60 mL, com o estômago vazio pelo menos 30 minutos antes do café da manhã ou de ingerir outro medicamento; o paciente deve ficar sentado de forma ereta ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos após ingerir o medicamento. Evitar o uso de água mineral, pois pode conter grande quantidade de cálcio.

- Se ocorrerem reações esofágicas graves o tratamento deve ser interrompido; procurar o médico se houver sintomas de irritação esofágica nova ou piora na azia, dor ao engolir ou dor retroesternal.
- Consultar o dentista antes de iniciar tratamento com bifosfonatos.

Aspecto Farmacêutico ³

- Conservar sob temperatura ambiente (15 a 30°C) em frasco hermeticamente fechado.

ALFAPORACTANTO

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 17.2

Apresentação

- Líquido 80 mg/mL

Indicações ²⁻⁴

- Tratamento e profilaxia da síndrome do desconforto respiratório em neonatos prematuros.

Contraindicação ³

- Hipersensibilidade ao alfaporactanto.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pressão arterial ou transcutânea de CO₂ abaixo de 30 torr (reduzir imediatamente a taxa de ventilação).
 - criança ficar rosada ou a saturação de O₂ ultrapassar 95% (reduzir gradualmente a Fração de Oxigênio Inspirado – FiO₂).
 - crianças nascidas após três semanas da ruptura das membranas amnióticas (o uso de alfaporactanto pode determinar hipoplasia pulmonar).
 - crianças nascidas com má-formação congênitas importantes, ou com hemorragia intraventricular de graus III ou IV.
 - diminuição significativa da expansão torácica após o uso de alfaporactanto (reduzir imediatamente o pico de pressão inspiratória do ventilador, mesmo previamente aos resultados da gasometria).
- A ventilação pode ser prejudicada pelo desenvolvimento de muco tamponado intratraqueal após a administração do alfaporactanto; sucção do muco previamente a administração pode minimizar o problema.

Esquema de administração ³

- Dose inicial 2,5 mL/kg, via intratraqueal. Até 2 doses adicionais de 1,25 mL/kg a cada 12 horas. Dose máxima total: 5 mL/kg.
- Nota: seguir técnica de administração adotada pelo serviço médico.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- 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 200 mg/kg taxas adequadas de PaO₂/FiO₂ persistem por mais de 48 horas.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- 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 ^{3, 4}

- Conservar à temperatura entre 2 e 8 °C e protegido da luz.
- A solução deve ser administrada à temperatura ambiente, permanece estável por 24 horas. A solução poderá retornar ao refrigerador uma única vez.
- Se necessário o pH da solução de alfaxolona deve ser ajustado com bicarbonato de sódio até a faixa de 5,5 a 6,5.
- A cor adequada da solução é creme claro. Inspeção visual antes do uso é necessária para detectar alguma descoloração do produto.
- Se a solução mostrar-se ter separado, o frasco deverá ser girado suavemente (SEM AGITAÇÃO) para re-suspender as partículas precipitadas durante o armazenamento.

ATENÇÃO: é imprescindível a monitoria do aporte ventilatório e o controle da função respiratória.

ALOPURINOL

Aline Lins Camargo

Na Rename 2010: item 3.4

Apresentação

- Comprimidos de 100 mg e 300 mg

Indicações ^{1-4,8,17}

- Profilaxia da gota.
- Profilaxia de hiperuricemia associada à neoplasia.

Contraindicações ^{1-3,8,17}

- Gota aguda.
- Hipersensibilidade ao alopurinol ou a qualquer componente da formulação.

Precauções ^{1-4,6,8,17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hiperuricemia assintomática (uso não indicado).
 - ocorrência de exantema (interromper tratamento).
 - lactação.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D) e hepática (ver Apêndice C).
- Assegurar ingestão adequada de líquidos, de 2 a 3 litros/dia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-4,8,17}

Crianças

Profilaxia da hiperuricemia associada a neoplasia

- 10 a 20 mg/kg/dia, dividido a cada 8 a 12 horas. Dose máxima diária: 400 mg.

Adultos

Profilaxia da gota

- Dose inicial 2 a 3 semanas após controle da crise (ou ataque) aguda de 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, preferentemente após alimentos, ajustada de acordo com a concentração sérica ou urinária de ácido úrico, durante tempo indeterminado.
- Dose de manutenção 100 a 200 mg, por via oral, a cada 8 a 12 horas ou 300 mg, por via oral, a cada 24 horas. Gota leve: 100 a 300 mg, por via oral, ao dia. Gota moderada: 300 a 600 mg, por via oral, ao dia. Gota grave: 700 a 900 mg, por via oral, ao dia. Doses superiores a 300 mg, devem ser divididas a cada 8 a 12 horas. Dose máxima: 900 mg/dia.

Profilaxia da hiperuricemia associada a neoplasia

- 600 a 800 mg, por via oral, a cada 24 horas; iniciar de 12 horas a 3 dias antes do tratamento para o câncer e continuar por 2 a 10 dias após.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3,4,16,17}

- Início de efeito: 2 a 3 dias.
- Pico do efeito: 7 a 10 dias.
- Pico de concentração plasmática: 0,5 a 2 horas.
- Duração de efeito: os efeitos persistem por aproximadamente 6 dias após suspensão da terapia.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: oxipurinol).
- Meia-vida de eliminação: função renal normal: alopurinol: 1 a 3 horas, oxipurinol: 12 -30 horas. Doença renal em estágio final: prolongada.
- Excreção: renal (76% como oxipurinol, 12% em forma inalterada) e fecal.
- Alopurinol e oxipurinol são dialisáveis.

Efeitos adversos ^{1-4,8,17}

- Prurido(<1%), exantema (1,5%), síndrome de Stevens-Johnson (menos frequente), alopecia.
- Náusea (1,3%), vômitos (1,2%), alteração ou perda do paladar.
- Insuficiência renal (1,2%).
- Vasculite.
- Cefaleia.
- Sonolência.
- Agranulocitose (menos frequentes), anemia (menos frequentes), anemia aplásica (menos frequentes), trombocitopenia (menos frequentes).
- Mielossupressão (menos frequentes).
- Hepatotoxicidade (menos frequentes).

Interações de medicamentos ^{1-4,8,17,19}

- Anticoagulantes orais (varfarina, femprocumona): uso concomitante ao alopurinol aumenta o risco de sangramento. Com uso concomitante, monitorar tempo de protrombina ao introduzir ou retirar alopurinol e periodicamente durante uso combinado. Ajuste de dose do anticoagulante oral pode ser necessário.
- Ciclofosfamida: pode ter sua toxicidade aumentada (supressão da medula óssea, náusea, vômito). Evitar a administração concomitante, se possível. Quando administrados juntos, monitorar para aumento de efeitos adversos da ciclofosfamida, especialmente mielossupressão.
- Ciclosporina: pode ter sua toxicidade aumentada pelo alopurinol (insuficiência renal, colestase, parestesias). Monitorar sinais de toxicidade e níveis plasmáticos de ciclosporina e ajustar sua dose, se necessário.
- Didanosina: alopurinol pode aumentar as concentrações séricas de didanosina. Pacientes devem ser monitorados para efeitos adversos relacionados à didanosina.
- Hidróxido de alumínio: pode reduzir a efetividade do alopurinol. O hidróxido de alumínio deve ser tomado pelo menos três horas ou após a administração de alopurinol.
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), como enalapril e captopril: o uso concomitante ao alopurinol pode resultar em reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, erupções na pele, espasmo coronariano anafilático). Monitorar para sinais de hipersensibilidade; se tais manifestações ocorrerem, suspender os dois medicamentos.
- Penicilinas (ampicilina, amoxicilina): uso concomitante ao alopurinol pode aumentar o risco de exantema. Se ocorrer exantema, considerar a redução da dose de alopurinol ou terapia farmacológica alternativa.

- Tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina): alopurinol pode aumentar o efeito e a toxicidade das tiopurinas (náuseas, vômitos, leucopenia, anemia). Se possível, evitar o uso combinado. As doses das tiopurinas devem ser reduzidas para 1/3 a 1/4 da dose usual quando usado concomitantemente. Monitorar paciente hematologicamente.
- Vidarabina: uso concomitante com alopurinol pode resultar em neurotoxicidade, tremores e redução da função cognitiva. Se terapia concomitante é requerida, monitorar para sinais de neurotoxicidade. Ajuste da dose de vidarabina pode ser necessário.

Orientações aos pacientes ^{3, 8, 17}

- Evitar ingestão de bebidas alcoólicas e de alimentos ricos em purina como anchovas, sardinhas, fígado, rim e 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.
- Orientar para suspender o uso do alopurinol e comunicar imediatamente ao médico se ocorrer exantema na pele, dor ao urinar, sangue na urina, irritação dos olhos ou inchaço dos lábios ou boca.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 17}

- 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 na concentração de 5 mg/mL em xarope simples; estável por 14 dias sob refrigeração.

ALTEPLASE

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.7

Apresentação

- Pó para solução injetável 50 mg.

Indicação ^{2, 3}

- Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, restrito para uso hospitalar em centro especializado.

Contraindicações ^{2, 3}

- AVC grave.
- Convulsões associadas a AVC.
- História de AVC em pacientes com diabetes.
- Acidente vascular cerebral nos últimos três meses.
- Hipoglicemia.
- Hiperglicemia.
- Coma.
- Diátese hemorrágica, administração de heparina nas 48 horas anteriores ao AVC com tempo de tromboplastina parcial ativada elevada ao encaminhamento médico, contagem de plaquetas menor que 100.000/mm³.
- Doença pulmonar aguda com cavitação.
- Doença hepática grave (ver Apêndice C).

- Hemorragia recente ou hemorragia interna ativa, hemorragia intracraniana, suspeita de hemorragia subaracnoidea, trauma.
- Hipertensão grave descontrolada, dissecação da aorta, endocardite bacteriana.
- História recente de úlcera péptica, varizes esofágicas.
- Neoplasia intracraniana, má-formação arteriovenosa, aneurisma.
- Pancreatite aguda.
- Reações alérgicas prévias a alteplase, estreptoquinase ou anistreplase.
- Uso repetido 4 dias após a primeira administração de estreptoquinase ou anistreplase.

Precauções ^{2, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - compressão torácica externa.
 - cirurgia de grande porte recente (últimos três meses): colocação de dispositivo arterial coronariano, parto, biopsia em órgão interno, extração dental.
 - defeitos de coagulação.
 - insuficiência hepática.
 - insuficiência renal.
 - doença cerebrovascular, endocardite bacteriana subaguda, pericardite aguda.
 - hipertrofia atrial esquerda com fibrilação atrial (risco de dissolução do coágulo e embolização subsequente).
 - idosos (não recomendado para maiores de 80 anos).
 - retinopatia hemorrágica diabética ou outra condição oftalmológica (risco de hemorragia da retina).
 - uso recente ou concomitante de anticoagulantes (ex.: varfarina) ou de outros fármacos que oferecem risco de sangramento.
 - acidente vascular cerebral agudo (aumento do risco de sangramento cerebral).
 - grave deficiência neurológica (NIHSS maior que 22).
 - sangramento geniturinário nos últimos 21 dias.
 - tromboflebite séptica ou cânula AV ocluída em sítio gravemente infectado.
 - infecção suspeita ou conhecida em cateter.
 - sinais de enfarte maior recente à tomografia computadorizada.
- Monitorar para detectar hemorragia intracraniana; monitorar pressão arterial (recomendar anti-hipertensivo se sistólica acima de 180 mm Hg ou diastólica acima de 110 mm Hg).
- Risco de sangramento por punção venosa em sítios não compressíveis ou procedimentos invasivos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{2, 3, 8}

Adultos

Acidente vascular cerebral agudo

- 900 microgramas/kg, máximo 90 mg por via intravenosa; iniciar com 10% da dose por injeção intravenosa, o restante por infusão intravenosa em 60 minutos. Dose máxima 90 mg.
- A dose deve ser administrada em até 3 horas após o início dos sintomas, mas alguns pacientes podem se beneficiar da administração entre 3 e 4,5 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Concentração plasmática efetiva mínima recomendada: 0,75 microgramas/mL.
- Tempo para pico de concentração plasmática: 20-40 minutos por via intravenosa.

- Metabolismo hepático, fármaco degradado aos aminoácidos constituintes.
- Depuração: mais de 50% depurados em 5 minutos após término da infusão e aproximadamente 80% em 10 minutos.

Efeitos adversos ^{2, 3, 9}

- Hemorragia interna gastrointestinal, geniturinária, retroperitoneal ou intracraniana; superficial, observada principalmente em cortes venosos, punções arteriais, locais de intervenção cirúrgica recente. Interromper se sangramento grave; pode ser necessário o uso de fatores de coagulação ou antifibrinolíticos
- Sangramento na punção de cateterização após administração acelerada de 100 mg de alteplase (15,3%); sangramentos menores, sem necessidade de transfusão (0,5% a 4,3%) e maiores, necessitando transfusão (8,5% a 11%).
- Recorrência clínica de enfarte ou extensão do enfarte (11% a 14%)
- Reação anafilática com angioedema, urticária, hipotensão, exantema, rubor e urticária por via intravenosa mas não instilada em cateter (1,9%)
- AVC (geral: 1,5%); em pacientes maiores de 75 anos, 3,9%; hemorragia intracraniana.
- Hipotensão (1% a 4%) – pode ser controlada por elevação dos membros inferiores, reduzindo a taxa de infusão ou suspendendo temporariamente
- Arritmias por reperfusão, ritmo idioventricular acelerado, bradicardia, des-polarização ventricular prematura.
- Náusea e vômito. (frequentes no enfarte do miocárdio e podem ou não ser atribuídas à terapia com alteplase.)
- Lombalgia
- Febre
- Convulsões
- Pediatria: complicações hemorrágicas mais comuns em pacientes com menor peso.

Interações de medicamentos ^{3, 9}

- Anticoagulantes, trombolíticos e heparinas de baixo peso molecular: risco aumentado de complicações hemorrágicas em caso de uso concomitante. Monitorar resultados laboratoriais e clínicos, observar sinais externos de sangramento.
- Nitroglicerina: menor reperfusão coronariana, maior tempo de perfusão, mais recidiva de oclusão coronariana. Se necessário uso concomitante, empregar a menor dose possível da nitroglicerina.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar o paciente para a importância de informar sobre náusea, vertigem, ocorrência de sangramento.
- Orientar para evitar se ferir nas atividades diárias.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 9}

- Manter à temperatura controlada para não exceder 30 °C ou sob refrigeração (2 a 8 °C).
- Proteger o material liofilizado contra excessiva exposição a luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Utilizar a solução no máximo 8 horas após reconstituição.
- Quando diluída em solução salina ou em glicose a 5% a solução é estável por 8 horas sob temperatura ambiente.
- 1 mg de alteplase apresenta potência entre 622.000 e 667.000 unidades USP.

AMICACINA (ver SULFATO DE AMICACINA)

AMINOÁCIDOS

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 10

Apresentações

- Solução injetável 100 mg/mL (10%) uso adulto.
- Solução injetável 100 mg/mL (10%) uso pediátrico.

Indicação³

- Nutrição parenteral total.

Contraindicações³

- Anúria.
- Desequilíbrio ácido-base grave.
- Hipovolemia.
- Encefalopatia.
- Coma hepático.
- Hipersensibilidade a aminoácidos presentes na formulação.

Precauções^{3, 21}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - pacientes com uremia (monitorar a concentração plasmática de nitrogênio).
 - hiperamonemia (interromper e reavaliar o uso de aminoácidos).
 - neonatos, sobretudo com baixo peso (empregar formulação específica).
- Uso hospitalar e restrito para prescrição apenas por especialista.
- Administração sem carboidratos pode causar cetonemia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração³

Lactentes (0 a 1 ano)

CONDIÇÃO CLÍNICA	DOSE
Sem estresse	1,6 a 2,2 g/kg/dia, por via intravenosa
Com baixo estresse	2,0 a 3,0 g/kg/dia, por via intravenosa
Críticos ou com queimaduras graves	2,5 a 3,5 g/kg/dia, por via intravenosa

Lactentes de baixo peso

CONDIÇÃO CLÍNICA	DOSE
Usual	3,0 g/kg/dia, por via intravenosa
Em insuficiência hepática grave	2,0 a 3,0 g/kg/dia, por via intravenosa
Em insuficiência renal sem diálise	1,0 a 1,8 g/kg/dia, por via intravenosa
Em insuficiência renal com diálise	1,5 a 3,6 g/kg/dia, por via intravenosa

Adultos

CONDIÇÃO CLÍNICA	DOSE
Sem estresse	0,8 a 1,0 g/kg/dia, por via intravenosa
Com estresse	1,0 a 1,7 g/kg/dia, por via intravenosa
Críticos	1,5 a 2,0 g/kg/dia, por via intravenosa
Com queimaduras graves	2,0 a 3,0 g/kg/dia, por via intravenosa
Em insuficiência hepática grave	0,8-1,1 g/kg/dia, por via intravenosa
Em insuficiência renal sem diálise	0,6-1,0 g/kg/dia, por via intravenosa
Em insuficiência renal com diálise	1,2-2,7 g/kg/dia, por via intravenosa

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Os aminoácidos distribuem-se a todos os tecidos.
- O metabolismo se dá em todos os tecidos corporais, sendo aumentado em situação de estresse ou sepse e diminuído em insuficiências hepática ou renal.

Efeitos adversos ³

- 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.
- Distúrbios metabólicos.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar a temperatura ambiente (15 a 30 °C) e ao abrigo da luz até a utilização.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade em solução.
- 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 solução é indicativo de degradação.

AMIODARONA (ver CLORIDRATO DE AMIODARONA)

AMITRIPTILINA (ver CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA)

AMOXICILINA

Silvio Barberato Filho e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: itens 5.1.1 e 16.3

Apresentações

- Cápsula ou comprimido 500 mg.
- Pó para suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações ^{1-3,16}

- Tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis no trato urinário e trato respiratório superior, incluindo bronquite, pneumonia, otite média, abscessos dentais e outras infecções orais, osteomielites, doença de Lyme, profilaxia pós-esplenotomia, infecções ginecológicas, antraz, infecções não-graves por *Haemophilus influenzae* e salmonelose invasiva.
- Profilaxia de endocardite bacteriana.
- Erradicação de *Helicobacter pylori* (esquema com claritromicina).

Contraindicação ¹⁻³

- Hipersensibilidade a amoxicilina ou a outras penicilinas.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações).
 - mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica aguda ou crônica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV (há risco elevado de exantema eritematoso).

- uso de altas doses de amoxicilina (manter hidratação adequada para reduzir risco de cristalúria).
- insuficiência renal (ver Apêndice D).
- lactação (ver Apêndice B).
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração¹⁻³

Crianças

Infecções causadas por microrganismos sensíveis

- 20 a 90 mg/kg, dividido a cada 8 ou 12 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do local e gravidade da infecção.

Profilaxia de endocardite bacteriana

- 50 mg/kg, por via oral, em dose única, 30 minutos a 1 hora antes de procedimento em que haja sangramento. Dose máxima: 2 g.

Adultos

Infecções causadas por microrganismos sensíveis

- 250 a 500 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do local e gravidade da infecção.

Profilaxia de endocardite bacteriana

- 2 g, por via oral, em dose única, de 30 minutos a 1 hora antes de procedimento em que haja sangramento.

*Erradicação de *Helicobacter pylori**

- 1 g, por via oral, a cada 12 horas, combinada a claritromicina 500 mg e omeprazol 20 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Absorção não é influenciada pela presença de alimentos.
- Pico da concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 horas (3,7 horas em neonatos; prolongada também em idosos e em pacientes com insuficiência renal).
- Excreção: renal (60% em forma inalterada).
- Concentrações após injeção intramuscular são semelhantes às alcançadas com administração oral.
- Dialisável.

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Reações de hipersensibilidade incluindo urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro, anemia hemolítica e nefrite intersticial.
- Diarreia, náusea, vômito.
- Colite pseudomembranosa (raramente) por *Clostridium difficile*.

Interações de medicamentos³

- Acenocumarol: pode resultar em risco aumentado de sangramento. Se for necessário o uso concomitante de acenocumarol e amoxicilina, monitorar cuidadosamente o tempo de protrombina ao adicionar ou descontinuar a amoxicilina. Pode ser necessário ajustar a dose do acenocumarol.
- Contraceptivos: estrógenos podem ter reduzida a sua efetividade. Utilizar método adicional para prevenir gravidez.
- Metotrexato: aumento da toxicidade do metotrexato. Evitar o uso simultâneo, mas se o mesmo for necessário, diminuir a dose de metotrexato e monitorar sua concentração sérica. Monitorar o paciente quanto ao aumento dos efeitos adversos do metotrexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia e ulceração cutânea.

- Probenecida: aumenta a concentração plasmática e prolonga o efeito de amoxicilina. Útil quando é necessária elevada concentração plasmática e tecidual do antibiótico.
- Varfarina: pode resultar em risco aumentado de sangramento. Determinar o tempo de protrombina basal antes de iniciar o tratamento com amoxicilina e continuar monitorando durante o tratamento.
- Venlafaxina: risco aumentado de síndrome serotoninérgica. Monitorar cuidadosamente os sintomas da síndrome: anormalidades neuromusculares, hiperatividade autonômica, agitação e delírio. Caso os sintomas apareçam, descontinuar os medicamentos e oferecer tratamento de suporte.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Orientar para comunicar o aparecimento tardio de exantema com sintomas de febre, fadiga e dor de garganta.
- Orientar que não há restrições quanto ao uso com alimentos nem em jejum.
- Orientar que este medicamento pode causar náusea, vômito, diarreia e exantema.
- Alertar para empregar método alternativo ou adicional para evitar a gravidez se estiver em uso de contraceptivos orais.
- Orientar para agitar o 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 ^{3, 4, 22}

- Cada grama de amoxicilina sódica contém 2,6 mmol de sódio.
- Armazenar cápsulas sob temperatura inferior a 20 °C. Armazenar o comprimido ou pó para suspensão oral (antes da reconstituição) sob temperatura até 25 °C. Proteger de calor, umidade e luz direta.
- Após reconstituição, a suspensão deve ser preferentemente mantida sob refrigeração (entre 2 e 8 °C), mas também é estável à temperatura ambiente. Descartar 14 dias após a reconstituição.

AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO

Silvio Barberato Filho e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2010: item 5.1.1

Apresentações

- Comprimido 500 mg + 125 mg.
- Suspensão oral 50 mg + 12,5 mg/mL.

Indicações ¹

- Infecções causadas por bactérias produtoras de betalactamase, originalmente sensíveis à amoxicilina.

Contraindicações ^{1, 5, 7}

- Hipersensibilidade à amoxicilina e a outras penicilinas ou ao ácido clavulânico.
- História de icterícia colestática ou disfunção hepática induzidas por penicilina ou pela associação dos fármacos.

Precauções ^{1, 4, 5, 7}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações).
 - mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica aguda ou crônica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV (há risco elevado de exantema eritematoso).

- uso de altas doses de amoxicilina (manter hidratação adequada para reduzir risco de cristalúria).
- insuficiência hepática (ver Apêndice C) ou insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1,3}

Crianças

- 20 a 90 mg/kg de amoxicilina, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do local e gravidade da infecção.

Adultos

- 250 + 62,5 a 500 + 125 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do local e gravidade da infecção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- 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 para ambos os fármacos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (50% a 70% de amoxicilina e 25% a 40% de clavulanato)
- Dialisável.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

Mais graves:

- Reações de hipersensibilidade incluindo urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro, anemia hemolítica e nefrite intersticial.
- Hepatite, icterícia colestática.
- Síndrome de Stevens-Johnson.

Mais comuns:

- Diarreia (3% a 15%), náusea (2% a 3%), vômito (até 2%)
- Micose (3%); vaginite (1%); candidíase (1,4%)
- Exantema (1% a 3%); dermatite das fraldas (3,5%)

Outros:

- Colite pseudomembranosa (raramente) por *Clostridium difficile*.

Interações de medicamentos ³

- Acenocumarol: pode resultar em risco aumentado de sangramento. Se for necessário o uso concomitante de acenocumarol e amoxicilina, monitorar cuidadosamente o tempo de protrombina (TP) com a adição ou a retirada da amoxicilina. Pode ser necessário ajustar a dose do acenocumarol.
- Contraceptivos: pode reduzir efetividade do contraceptivo. Durante a administração dos antibióticos, utilizar método adicional para prevenir gravidez.
- Metotrexato: aumento da toxicidade do metotrexato. Evitar o uso simultâneo, porém se isto não for possível, diminuir a dose de metotrexato e monitorar sua concentração sérica. Monitorar o paciente quanto ao aumento dos efeitos adversos do metotrexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia e ulceração de pele.
- Probenecida: aumenta a concentração plasmática e prolonga o efeito de amoxicilina. Útil quando necessária elevada concentração plasmática e tecidual dos antibióticos.

- Vacina febre tifoide: a resposta imunológica à vacina pode ser reduzida. Deixar no mínimo 24 h de intervalo entre a última dose do antibiótico e a administração da vacina.
- Varfarina: pode resultar em risco aumentado de sangramento. Monitorar TP durante o tratamento.
- Venlafaxina: risco aumentado de síndrome serotoninérgica. Monitorar cuidadosamente os sintomas da síndrome: anormalidades neuromusculares, hiperatividade autonômica, agitação e delírio. Caso os sintomas apareçam, descontinuar os medicamentos e oferecer tratamento de suporte.

Orientações aos pacientes ³

- 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 agitar o 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.
- Alertar para empregar método alternativo ou adicional para evitar a gravidez se estiver em uso de contraceptivos orais.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar comprimidos abaixo de 25 °C. Proteger de calor, umidade e luz direta.
- Suspensão oral deve ser mantida sob refrigeração depois de reconstituída. Evitar congelamento. Descartar 10 dias depois de aberto o frasco.

AMPICILINA SÓDICA

Silvio Barberato Filho e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2010: item 5.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg e 1 g.

Indicações ¹

- Infecções por microrganismos sensíveis em pacientes sem disponibilidade de via oral.
- Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes sem disponibilidade de via oral.

Contraindicação ¹⁻³

- Hipersensibilidade a penicilinas.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações).
 - mononucleose infecciosa, leucemia linfocítica, infecção por citomegalovírus ou portadores de HIV (risco elevado de exantema eritematoso).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata à ampicilina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1,3}**Crianças***Infeções graves causadas por microrganismos sensíveis*

- 250 mg, por via intramuscular ou intravenosa lenta (10 a 15 minutos) ou infusão intravenosa, a cada 4 a 6 horas.

Meningite

- 150 a 200 mg/kg/dia, por injeção intravenosa lenta (10 a 15 minutos), dividido a cada 3 a 4 horas.

Meningite por Listeria (em combinação com outro antibacteriano)

- abaixo de 7 dias: 50 a 100 mg/kg, por infusão intravenosa, a cada 12 horas.
 - de 7 a 21 dias: 50 a 100 mg/kg, por infusão intravenosa, a cada 8 horas.
 - de 21 a 28 dias: 50 a 100 mg/kg, por infusão intravenosa, a cada 6 horas.
 - de 1 mês a 12 anos: 50 mg/kg, por infusão intravenosa, a cada 4 ou 6 horas.
- Dose máxima: 2 g a cada 4 horas.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes sem disponibilidade de via oral

- Dar 50 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa lenta (10 a 15 minutos), 30 a 60 minutos antes do procedimento.

Adultos*Infeções graves causadas por microrganismos sensíveis*

- 500 mg, por via intramuscular ou intravenosa lenta (10 a 15 minutos) ou infusão intravenosa, a cada 4 a 6 horas.

Meningite bacteriana

- 1 a 2 g, por injeção intravenosa lenta (10 a 15 minutos), a cada 3 a 6 horas.
- Dose máxima diária: 14 g.

Meningite por Listeria (em combinação com outro antibacteriano)

- 12 g, por infusão intravenosa, dividido a cada 4 a 6 horas, durante 10 a 14 dias.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes sem disponibilidade de via oral

- 2 g, por via intramuscular ou intravenosa lenta (10 a 15 minutos), 30 a 60 minutos antes do procedimento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3,4}

- Pico de concentração: 1 hora (após dose de 500 mg por via intramuscular).
- Meia-vida plasmática: 60 a 90 minutos.
- Metabolismo: 10% do fármaco é metabolizado.
- Excreção: renal.
- Dialisável.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Reações de hipersensibilidade (10%).
- Diarreia (5%), náusea, vômito.
- Colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*

Interações de medicamentos ³

- Contraceptivos: uso concomitante com ampicilina diminui a efetividade do contraceptivo. Usar método contraceptivo adicional.

Orientações aos pacientes ¹

- Alertar para empregar método alternativo ou adicional para evitar a gravidez se estiver em uso de contraceptivos orais.
- Orientar para comunicar o aparecimento tardio de exantema com sintomas de febre, fadiga e dor de garganta.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar pó para reconstituição entre 15 e 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O tempo de validade da solução reconstituída pode variar e depende das instruções do produtor. 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.
- A estabilidade das soluções de ampicilina sódica decai em presença de glicose, frutose, açúcar invertido, dextranos, hetamido, bicarbonato de sódio e lactato.
- Incompatível com aminoglicosídeos em solução.

ANASTROZOL

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 6.2.4

Apresentação

- Comprimido 1 mg

Indicações ^{3, 4, 12}

- Adjuvante no tratamento do câncer de mama inicial, localmente avançado ou metastático com receptor de hormônio positivo em mulheres na pós-menopausa.
- Adjuvante no tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, após terapia com tamoxifeno.

Contraindicações ^{3, 4, 9}

- Hipersensibilidade ao anastrozol ou a algum excipiente da formulação.
- Mulheres que ainda não entraram na menopausa (a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas).
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções ^{3, 4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - osteoporose ou risco de seu desenvolvimento.
 - lactação.

Esquema de administração ^{3, 9}

Adultos

Adjuvante no tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático com receptor de hormônio positivo

- 1 mg, por via oral, a cada 24 horas, até a progressão do tumor.

Adjuvante no tratamento precoce de câncer de mama com receptor de hormônio positivo

- 1 mg, por via oral, a cada 24 horas, por tempo ainda desconhecido (tratamento por 5 anos foi utilizado em ensaio clínico).

Adjuvante no tratamento de câncer de mama avançado, após terapia com tamoxifeno

- 1 mg, por via oral, a cada 24 horas, até a progressão do tumor

Neoadjuvante no tratamento de câncer de mama localmente avançado operável ou potencialmente operável, com receptor de hormônio positivo

- 1 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 meses antes da cirurgia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Bem absorvido por via oral com biodisponibilidade de 80%; a absorção pode ser diminuída na presença de alimentos.
- Resposta inicial: 24 horas.
- Pico da resposta: 2 semanas.
- Duração da ação: 7 dias (dose única).
- Metabolismo hepático (85%).
- Eliminação: predominantemente fecal (85%); e renal (11%).

- Meia-vida de eliminação: 40 a 50 horas.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Distúrbios gastrintestinais, incluindo anorexia, vômito e diarreia.
- Vertigem, sonolência, cefaleia, depressão, astenia, insônia, alteração no humor.
- Rubor associado à menopausa.
- Exantema.
- Edema periférico, vasodilatação.
- Aumento da frequência de tosse e faringite, dispneia.
- Tromboflebite (2% a 5%).
- Hipercolesterolemia (7%).
- Anemia, leucopenia, distúrbios tromboembólicos.
- Fraturas ósseas, artralgia (10% a 15%), redução da densidade mineral óssea, sangramento vaginal (1% a 5%), artrite (17%), lombalgia (10% a 12%).
- Reações de hipersensibilidade (muito raro).

Interação de medicamentos ³

- Tamoxifeno pode reduzir as concentrações plasmáticas de anastrozol em 27%. O uso concomitante não é recomendado.

Orientações ao paciente ⁹

- Evitar tomar anastrozol próximo ou durante as refeições.
- Não tomar este medicamento em caso de gravidez suspeita ou confirmada.
- O tratamento não deve ser interrompido se surgirem, eventualmente, náuseas, vômitos e diarreia. Em caso de vômito logo após o uso contatar o médico.
- Efeitos indesejados graves ou frequentes devem ser notificados ao médico.

Aspectos farmacêuticos ⁹

- Armazenar sob temperatura ambiente (15 a 30 °C), protegido do calor e umidade. Não deve ser refrigerado ou congelado.

ATENÇÃO: o uso de anastrozol deve ser reservado para mulheres na pós-menopausa.

ANFOTERICINA B

Eudiana Vale Francelino

Na Rename 2010: itens 5.3.1 e 5.6.2.5

Apresentação

- Pó para solução injetável 50 mg em desoxicolato de sódio.

Indicações ¹⁻⁴

- Tratamento agudo de micoses sistêmicas graves, tais como: aspergilose, blastomicose, candidíase sistêmica, coccidioidomicose, criptococose, esporotricose, infecção fúngica grave no sistema nervoso central, nos pulmões ou no trato urinário, mucormicose e paracoccidioidomicose.
- Leishmaniose mucocutânea e visceral (segunda linha de tratamento).
- Histoplasmoses.
- Conidiobolomicose (zigomicose).
- Basidiobolomicose.
- Infecção por *Rhodotorula* spp.

Contraindicações ^{3, 8}

- Hipersensibilidade a qualquer forma de anfotericina B.
- Tratamento de dermatofitoses superficiais.
- Lactação.
- Infecções fúngicas não-invasivas (por exemplo, candidíase vaginal, candidíase esofágica) em pacientes imunodeprimidos com contagem normal de neutrófilos.

Precauções ^{1-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pacientes com experiência prévia de reações adversas agudas à anfotericina B (caso o tratamento com anfotericina B seja essencial, usar profilaxia com antipirético, anti-histamínico ou hidrocortisona).
 - crianças e idosos (usar a menor dose necessária e monitorar cuidadosamente, pois não há estudos adequados nesses grupos etários). Pacientes pediátricos são mais susceptíveis a efeitos adversos cardiovasculares (hipotensão, bradicardia e parada cardíaca).
 - insuficiência cardíaca, insuficiência renal e ocorrência de reações graves à dose experimental (iniciar o tratamento com dose diária baixa e aumentar gradualmente; ver nota em esquema de administração).
 - uso simultâneo de outros medicamentos (atentar para eventual risco de interações que aumentem a toxicidade ou diminuam a atividade de anfotericina B).
- Monitorar função renal (ver Apêndice D), função hepática (ver Apêndice C), eletrólitos séricos e contagens hematológicas durante o tratamento. Diante de alterações importantes dos dados laboratoriais, associadas a manifestações clínicas indesejadas, interromper o tratamento, reduzir as doses ou aumentar o intervalo entre as administrações.
- Monitorar os parâmetros clínicos como resolução da febre e demais sinais e sintomas decorrentes da infecção, bem como cultura negativa para um fungo específico.
- Observar função pulmonar, principalmente nos casos de transfusão leucocitária ou de outros produtos do sangue.
- Realizar teste antes da primeira infusão para detectar possível reação infusional. Não administrar antes de o paciente ser observado clinicamente por 30 minutos. Reações infusionais são mais comuns no início da administração (1 a 3 horas), diminuindo com a continuação da terapia.
- Evitar a administração rápida em função do risco de arritmias e irritação local.
- Dose excessiva aguda pode resultar em desconforto cardiorrespiratório.
- Anfotericina convencional apresenta maior toxicidade do que diversas formas de emulsão lipídica, mas a toxicidade da forma convencional pode ser diminuída com infusões lentas, sem comprometer a eficácia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3, 8, 23}

Crianças

Infecções fúngicas sistêmicas

- Dose teste inicial 0,1 mg/kg, por infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos, 30 a 60 minutos antes da administração da dose plena de 0,25 mg/kg/dia (incluindo a dose inicial), aumentada por 2 a 4 dias, se tolerada, até 1 mg/kg/dia, por via intravenosa, ou em infecções graves até 1,5 mg/kg/dia ou em dias alternados.

*Infecções agudas em meningites por *Criptococcus* (crianças infectadas por HIV)*

- Tratamento preferencial: 0,7 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, combinada a flucitosina 25 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas, durante no mínimo 2 semanas, seguido de fluconazol por via intravenosa ou oral, durante 8 semanas.
- Terapia alternativa (se flucitosina não for tolerada): 0,7 a 1,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante no mínimo 2 semanas, seguido de fluconazol por via intravenosa ou oral, durante 8 semanas.

Histoplasmose pulmonar aguda

- 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol por via oral até completar um total de 12 semanas de tratamento.

Histoplasmose disseminada progressiva

- Monoterapia: 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 4 a 6 semanas.
- Tratamento alternativo: 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 2 a 4 semanas, seguido de itraconazol por via oral até completar um total de 3 meses de tratamento.

Histoplasmose em neonatos

- 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 4 semanas.

Esporotricose disseminada

- Dose recomendada para tratamento inicial: 0,7 mg/kg/dia intravenoso seguida de terapia com itraconazol.

Adultos***Infecções fúngicas sistêmicas***

- Dose teste inicial 1 mg, por infusão intravenosa durante 20 a 30 minutos, junto com antipirético, anti-histamínico ou hidrocortisona 50 a 100 mg, por via intravenosa, 30 a 60 minutos antes da administração da dose plena. Dose de 0,25 a 1,5 mg/kg, 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.

Aspergilose

- 0,25 a 1 mg/kg, por infusão intravenosa de 2 a 6 horas, a cada 24 horas, durante no máximo 11 meses ou até atingir a dose total de 3,6 g. Dose máxima diária: 1,5 mg/kg quando administrada em dias alternados.

Blastomicose, Basidiobolomicose, Conidiobolomicose

- 0,25 a 1 mg/kg, por infusão intravenosa de 2 a 6 horas, a cada 24 horas. Dose máxima diária: 1,5 mg/kg quando administrada em dias alternados.

Candidíase invasiva ou disseminada

- 0,4 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, até 1 a 1,5 mg/kg/dia, durante 7 a 14 dias em pacientes de baixo risco e 6 semanas ou mais em pessoas com alto risco de morbidade e mortalidade.

Candidíase disseminada crônica (candidíase hepatoesplênica)

- 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, associada com flucitosina 100 mg/kg/dia, por via oral.

Candidíase esofágica grave ou refratária – coinfeção com HIV

- 0,3 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 5 a 7 dias.

Coccidioidomicose

- 0,5 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 4 a 12 semanas conforme resposta clínica. Dose máxima diária: 1,5 mg/kg.

Criptococose pulmonar leve a moderada

- 0,5 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas.

Criptococose pulmonar grave e do sistema nervoso central (meningite)

- 0,7 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, associada com flucitosina 25 mg/kg/dia, por via oral, a cada 6 horas, durante 2 semanas, seguido de fluconazol 400 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante no mínimo 10 semanas.
- 0,7 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 6 a 10 semanas.

Esporotricose meningea

- 0,7 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante por 4 a 6 semanas. Dose máxima diária: 1,5 mg/kg quando administrada em dias alternados.

Esporotricose osteoarticular, pulmonar e disseminada

- 0,7 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, até que o paciente demonstre uma resposta favorável, seguida pela retirada gradual da terapia, associada com itraconazol durante um total de 12 meses. Dose máxima diária: 1,5 mg/kg quando administrada em dias alternados.

Histoplasmose (infecção por HIV)

- 0,5 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 4 a 8 semanas. Em casos graves, 0,7 a 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, até obter resposta clínica, seguido de tratamento com um agente azólico por via oral. Dose máxima diária: 1,5 mg/kg em dias quando administrada em dias alterados.

Leishmaniose mucocutânea e visceral

- Dose teste inicial 1 mg, por infusão intravenosa em 20 a 30 minutos, seguida por 5 a 10 mg, aumentada gradualmente em 5 a 10 mg, a cada 24 horas, até 0,5 a 1 mg/kg/dia, passando a ser administrada em dias alternados, até uma dose acumulada total de 1 a 3 g.

Paracoccidioidomicose

- 0,4 a 0,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas. Em casos graves 1 a 1,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas.

Zigomicose

- 1 a 1,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 2 a 3 meses. Dose total de 3 a 4 g, por via intravenosa, é recomendada para o tratamento de fomicose rinocerebral.
- **Nota:** insuficiência cardíaca, insuficiência renal e ocorrência de reações graves à dose experimental (iniciar o tratamento com dose diária de 5 a 10 mg; dependendo do estado do paciente cardiopata ou nefropata, a dose pode ser gradualmente aumentada em 5 a 10 mg por dia até alcançar uma dose diária final de 0,5 a 0,7 mg/kg).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 8}

- Absorção: mal absorvida no TGI.
- Pico de concentração plasmática: 1 hora.
- Excreção: renal (40%).
- Meia-vida de eliminação bifásica: 15 a 48 horas (inicial) e 15 dias (terminal).
- Pode atravessar a placenta e em baixas concentrações atinge o líquido amniótico.
- Detecção no sangue por até 4 semanas e na urina por até 4 a 8 semanas.
- Anfotericina B não é removida por hemodiálise.

Efeitos adversos ^{1-4, 8}

- Anemia, hemólise, agranulocitose, coagulopatia, tempo de protrombina diminuído ou aumentado, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitose.
- Hipopotassemia, hipomagnesemia, azotemia.
- Cansaço, fraqueza, dor generalizada, parestesias, câibras.
- Febre, calafrios, cefaleia, mal-estar.
- Náusea, vômitos, indigestão, perda de apetite, diarreia, dor epigástrica, perda de peso, xerostomia, estomatite, dispepsia, gastroenterite hemorrágica, hematêmese.
- Arritmia, tromboflebite, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, hipertensão.
- Choque, edema pulmonar, dispneia, taquipneia, broncoespasmo, hipóxia.
- Anafilaxia, reações anafilactoides.
- Síndrome do homem vermelho, exantema, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea maculopapular ou vesicobolhosa), púrpura, prurido, urticária, sudorese, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, alopecia, pele seca, descoloração da pele ou úlcera.

- Neuropatia periférica, convulsão, encefalopatia.
- Visão borrada, diplopia.
- Insuficiência renal e nefrotoxicidade.
- Depressão, confusão, tonturas, insônia, sonolência, coma, ansiedade, agitação, nervosismo, pensamentos anormais, alucinações, tremores, apreensões, miastenia, perda auditiva, zumbido, vertigem, acidente vascular cerebral, síndrome extrapiramidal, leucoencefalopatia.
- Distonia muscular, dor nos ossos ou nas articulações.
- Aumento das concentrações séricas de fosfatase alcalina, bilirrubina, gama-glutamyltransferase.
- Insuficiência hepática aguda, hepatite, icterícia, hiperglicemia, hipoglicemia.
- Hipostenúria, acidose tubular renal, nefrocalcinose, aumento da concentração sérica de ureia, diminuição da taxa de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal, aumento da excreção de ácido, anúria, oligúria, disúria, hematúria.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Ciclosporina: aumento da atividade/toxicidade de anfotericina B. Se clinicamente possível, evitar essa combinação. Monitorar parâmetros de função renal e concentrações séricas de ciclosporina.
- Deslanosídeo, digitoxina, digoxina e metildigoxina: aumento do risco de toxicidade digital (náusea, vômitos, distúrbios visuais e arritmias cardíacas), devido à hipopotassemia induzida. Monitorar a concentração de potássio e, se necessário, administrar cloreto de potássio.
- Tacrolimo: aumento da atividade/toxicidade de anfotericina B. Se a administração concomitante for necessária, monitorar testes de função renal.
- Trióxido de arsênio: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT. O trióxido de arsênio deve ser administrado com extrema cautela em pacientes que possam apresentar risco para o desenvolvimento da síndrome do prolongamento do intervalo QT.

Orientações aos pacientes ³

- Alertar para suspender o uso e notificar imediatamente caso haja urticária, edema em face, mãos ou boca, dispneia, erupção cutânea, náusea, vômito e diarreia.
- Alertar quando ocorrer arritmias, hipotensão e alterações no sangue.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8}

- Coloração da anfotericina B convencional: pó amarelo a laranja, estéril.
- Armazenamento da anfotericina B convencional em pó: 2 a 8 °C.
- 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%. O pH da solução de glicose não deve ser abaixo de 4,2. 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 ou soluções eletrolíticas.
- Misturas da anfotericina B convencional em emulsão comercial lipídica têm sido considerada instável, contudo algumas fontes mencionam que a estabilidade é satisfatória.
- Não se recomenda misturar em solução com quaisquer outros fármacos.

ATENÇÃO: anfotericina B em grávidas: o uso por via intravenosa pode ser preferencial para terapia supressiva ou de manutenção contra coccidioidomicose, criptococose, histoplasmose ou infecção fúngica oportunista associada à infecção pelo HIV, especialmente durante o primeiro trimestre, devido à preocupação relativa a antifúngicos azólicos, como fluconazol e itraconazol.

ANLODIPINO (ver BESILATO DE ANLODIPINO)

ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 5.6.2.5

Apresentação

- Solução injetável 300 mg/mL (81 mg Sb⁵⁺/mL).

Indicação ^{1, 3, 4}

- Leishmaníase (tratamento das formas visceral, cutânea, cutânea difusa, mucocutânea e de lesões nodulares iniciais).

Contraindicações ^{1, 3}

- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- Doença cardíaca.
- Hipersensibilidade a compostos antimoniais.
- Hepatopatias graves (ver Apêndice C).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{1, 3, 24}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - pneumonia, tuberculose e alterações eletrocardiográficas, desnutrição e infecção por HIV avançada.
 - crianças com menos de 18 meses (uso não recomendado).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3, 4}

Adultos e crianças

Leishmaníase visceral (Calazar)

- 20 mg/kg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante 20 a 28 dias. Essa dose pode ser repetida ou continuada dependendo da evolução do paciente. Dose máxima diária: 6 g.

Leishmaníase cutânea

- 10 a 20 mg/kg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante no mínimo 4 semanas. Dose máxima diária: 6 g. Em caso de recidiva deve-se continuar o tratamento com pentamidina.

Leishmaníase cutânea difusa

- 20 mg/kg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, até alguns meses após a melhora clínica. Dose máxima diária: 6 g.

Leishmaníase mucocutânea

- 20 mg/kg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante no mínimo 4 semanas. Dose máxima diária: 6 g. Em caso de recidiva, repetir o tratamento por 8 semanas. Caso o tratamento não seja efetivo, tratar com pentamidina ou anfotericina B.

Lesões nodulares iniciais

- 1 a 3 mL da solução, por injeção intralesional, repetida uma ou duas vezes se necessário, a cada 24 ou 48 horas.

- A injeção intralesional é contraindicada em casos de: lesões próximas aos olhos; maiores que 3 cm de diâmetro; nas articulações; lesões super infectadas; lesões produzidas por *L. braziliensis*, *L. guyanensis* e *L. tropica*, formas esporotricoides e quando o número de lesões for maior ou igual a 3.

Nota:

- Doses superiores a 3 ampolas devem ser fracionadas em 2 aplicações para administração intramuscular.
- Recomenda-se a continuação do tratamento por duas semanas após a cura parasitológica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção rápida após injeção intramuscular.
- Pobremente absorvido pelo trato gastrointestinal.
- Meia-vida de eliminação bifásica: 2 horas e 76 horas.
- Metabolismo hepático.
- Excreção: renal (maior que 90%).
- Acumula-se no cabelo, o que pode servir para monitoria durante o tratamento.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- 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, cefaleia, vertigem.
- Dispneia, tosse.
- Nefrotoxicidade.
- Exantema, reação anafilática, edema facial, suor, rubor.
- Leucopenia.
- Letargia, mialgia, artralgia, dor no lugar da injeção intramuscular.
- Sangramento nasal.

Interações de medicamentos ^{1, 4, 5}

- Álcool pode potencializar o risco de hepatotoxicidade.
- Antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos e outros agentes que prolonguem o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia.

Orientações aos pacientes ^{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.

É recomendado monitoria periódica das funções hepáticas, cardíacas e renais durante o tratamento.

Se possível corrigir deficiência de ferro e outras carências nutricionais.

O tratamento exitoso da leishmaniose mucocutânea pode induzir inflamação grave ao redor das lesões (risco de morte se envolver faringe ou traqueia), o que pode requerer o uso de corticosteroide.

ARTEMÉTER

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 5.6.2.2

Apresentação

- Solução injetável 80 mg/mL.

Indicações ^{1, 3, 4, 25, 29}

- Malária grave por *Plasmodium falciparum*, incluindo forma cerebral, em área resistente a sulfato de quinina.

Contraindicações ^{1, 3, 25, 29}

- Hipersensibilidade a compostos derivados de artemisinina.
- Primeiro trimestre da gravidez. (ver Apêndice A).

Precauções ^{1, 3, 4, 25}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças com menos de 5 anos de idade.
 - operação de maquinários e direção de veículos (perigo de acidentes; o arteméter prejudica a capacidade de realizar atividades que exijam atenção).
 - doença cardiovascular.
 - insuficiência renal.
 - insuficiência 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 altas taxas de recrudescimento após 14 a 28 dias de tratamento monoterápico.

Esquemas de administração ^{1, 3, 4, 25, 30}

Adultos e crianças acima de 6 meses

- 3,2 mg/kg por via intramuscular, em dose única. Após 24 horas aplicar 1,6 mg/kg, a cada 24 horas, durante mais 4 dias (totalizando 5 dias de tratamento). Adicionalmente, administrar clindamicina 20 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 horas, diluída em solução glicosada a 5% (1,5 mL/kg de peso), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 25, 29}

- Pico de concentração plasmática: 4 a 8 horas (intramuscular).
- Início do efeito clínico: 1 a 3 dias.
- Meia-vida: 4 a 11 horas.)
- Ligação à proteínas plasmáticas: 95,4%.
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo).
- Excreção: urinária.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4, 29}

- Dor no lugar da injeção intramuscular
- Reações alérgicas
- Cefaleia, vertigens, zumbidos.
- Vômito, náusea, 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 de medicamentos ^{1, 3}

- Aurotioglicose: aumenta o risco de indução de discrasia sanguínea. O uso concomitante é contraindicado.
- Lumefantrina (em doses fixas): a associação é sinérgica e útil em áreas de grande resistência do plasmódio.
- Mefloquina: a associação aumenta a eficácia e reduz a resistência potencial, evitando a recidiva.

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 ^{26, 27, 28}

- Armazenar à temperatura ambiente (15 a 30 °C), em frasco escuro hermeticamente fechado.
- Mantém atividade por tempo longo nessas condições.

ARTESUNATO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 5.6.2.2**Apresentação**

- Pó para solução injetável 60 mg.

Indicação ^{1, 3}

- Malária grave, incluindo forma cerebral, por *Plasmodium falciparum*.

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade a derivados da artemisina.
- Primeiro trimestre da gravidez (ver Apêndice A).

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso como monoterapia em pacientes não imunes (risco de recrudescência).
 - operação de maquinários e direção de veículos (perigo de acidentes; o artesunato prejudica a capacidade de realizar atividades que exijam atenção).
 - doença cardiovascular, neurológica, betatalassemia, ou história de convulsão.
 - insuficiência renal.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C)
 - malária causada por *Plasmodium vivax*, que é normalmente responsiva a cloroquina.
- Deve ser utilizado em combinação com outros antimaláricos.
- Pode induzir supressão de medula óssea.
- 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 (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ³⁰**Adultos e crianças com mais de 5 meses***Malária grave, incluindo malária cerebral, por Plasmodium falciparum*

- 2,4 mg/kg, por via intravenosa, seguido de 1,2 mg/kg administrado após 12 e 24 horas. Depois, 1,2 mg/kg, a cada 24 horas, durante 6 dias. Adicionalmente, administrar clindamicina 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5 mL/kg de peso), infundida gota a gota em 1 hora, durante

7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico de concentração plasmática via oral: 15-30 minutos.
- Pico de concentração plasmática via intravenosa ou intramuscular: 7-12 minutos.
- Início do efeito clínico: redução da parasitemia e da febre após 24 a 48 horas do início do tratamento.
- Meia-vida de eliminação plasmática: 40 a 95 minutos
- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: di-hidroartemisinina, responsável pela maior parte dos efeitos antimaláricos *in vivo*).
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Exantema, prurido.
- Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia.
- Cefaleia, vertigem, zumbido, tinitus, convulsões, disfunção cerebelar.
- Perda de cabelos.
- Bradicardia, bloqueio atrioventricular de primeiro grau (quando administrado via intravenosa), alterações ao eletrocardiograma: prolongamento do intervalo QT.
- Diminuição de reticulócitos e neutrófilos (pode ser limitante de dose).
- Elevação de enzimas hepáticas.
- Reação anafilática, ocorre raramente. Recomenda-se tratamento imediato com anti-histamínicos, esteroides ou agentes pressores.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Agentes que prolonguem o intervalo QT, tais como determinados antiarrítmicos e antidepressivos tricíclicos, devem ser evitados.

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 ^{1, 3}

- A solução injetável deve ser reconstituída em bicarbonato de sódio 5%; após, diluir em glicose 5% ou soro fisiológico até obter o volume de administração desejado.
- A solução deve ser preparada no momento da administração.

ATENÇÃO: recomenda-se terapia antimalárica alternativa para todos os pacientes que desenvolveram exantema e urticária durante exposição inicial ao artesunato.

ARTESUNATO DE SÓDIO E CLORIDRATO DE MEFLOQUINA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 5.6.2.2

Apresentações

- Comprimido 25 mg + 55 mg.
- Comprimido 100 mg + 220 mg.

Indicações ^{30, 31}

- Tratamento de primeira linha para Malária por *Plasmodium falciparum* não-complicada.

- Tratamento de infecções mistas por *Plasmodium falciparum* e *P. vivax* ou *P. ovale* (com tratamento subsequente de suas formas hipnozoítas).
- Tratamento de infecções mistas por *Plasmodium falciparum* e *P. malariae*.

Contraindicações³⁰

- Hipersensibilidade à mefloquina, quinina, quinidina ou artesunato, e a outros derivados da artemisinina.
- Primeiro trimestre da gravidez.
- Crianças com menos de 6 meses de idade e/ou pesando menos que 5 kg.
- Histórico de doenças neuropsiquiátricas, incluindo depressão, distúrbio afetivo bipolar, neurose, ansiedade grave e convulsão.
- Malária grave.
- Tratamento recente ou concomitante com halofantrina.
- Epilepsia (a mefloquina pode aumentar o risco de convulsões).
- Lactação

Precauções^{1, 5, 6, 8, 30}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbios da condução cardíaca, arritmia cardíaca.
 - uso concomitante com quinina ou cloroquina (pode aumentar o risco de convulsões).
 - operação de maquinários e direção de veículos (perigo de acidentes; o uso de mefloquina prejudica a capacidade de realizar atividades que exijam atenção).
 - Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração³⁰

Tratamento de malária por Plasmodium falciparum não-complicada e de infecção mista por Plasmodium falciparum e Plasmodium malariae

Crianças 6 – 11 meses (5 – 8 kg)

- 1 comprimido 25 mg + 55 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante três dias.

Crianças 1 – 5 anos (9 – 17 kg)

- 2 comprimidos 25 mg + 55 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante três dias.

Crianças 6 – 11 anos (18 – 29 kg)

- 1 comprimido 100 mg + 220 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante três dias.

Maiores de 12 anos (≥ 30 kg)

- 2 comprimidos 100 mg + 220 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante três dias.

Tratamento das infecções mistas por Plasmodium falciparum e Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale

Idade/Peso	Esquema para <i>P. falciparum</i>	Número de comprimidos por dia			
		difosfato de primaquina			
	1º ao 3º dias	4º dia	5º dia	6º dia	7º ao 10º dias
		comprimido de 5 mg			
6-11 meses 5-9 kg	artesanato de sódio + cloridrato de mefloquina conforme descrito acima	1	1	1	½
1-3 anos 10-14 kg		2	1	1	1
4-8 anos 15-24 kg		2	2	2	2

Idade/Peso	1º ao 3º dias	4º dia	5º dia	6º dia	7º ao 10º dias
		comprimido de 15 mg			
9-11 anos 25-34 kg		1	1	1	1
12-14 anos 35-49 kg		2	2	2	1
≥ 15 anos ≥ 50 kg		2	2	2	2

- Sempre dar preferência ao peso para a escolha da dose.
- Administrar os medicamentos preferentemente com alimentos.
- Se surgir icterícia, suspender a primaquina.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³¹

Artesunato

- Metabolizado por esterases plasmáticas e intestinais no metabólito ativo, di-hidroartemisinina (DHA).
- Biodisponibilidade: alta.
- Excreção: A DHA é excretada principalmente pela urina, com menos de 1% de artesunato inalterado na urina e fezes.

Mefloquina

- É parcialmente metabolizada no fígado em carboximefloquina e vários outros metabólitos.
- Pico de concentração plasmática: 6 a 24 horas.
- Meia-vida: 15- 33 dias.
- Excreção: principalmente pelas fezes, mas mefloquina inalterada (9%) é também encontrada na urina.
- O medicamento leva em média cerca de uma hora para início de sua ação farmacológica.

Efeitos adversos ³¹

- Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, anorexia.
- Sonolência, insônia, sonhos anormais, dispneia, alucinação visual
- Fraqueza muscular, mialgia, artralgia.
- Prurido
- Palpitações
- Diminuição da audição
- Hepatite, hiperbilirrubinemia.
- Manifestações neuropsiquiátricas graves, incluindo cefaleia, vertigem, dificuldade de equilíbrio, distúrbios visuais, visão turva
- Recrudescência de malária.

Interações de medicamentos ³¹

- Nenhum estudo formal de interações de medicamentos foi conduzido para a associação artesunato de sódio + cloridrato de mefloquina. Consultar as monografias individuais do artesunato de sódio e do cloridrato de mefloquina.

Orientações aos pacientes ^{30,31}

- Pode ocorrer vômito após ingestão. Se o vômito ocorrer dentro de 30 minutos após ingestão do medicamento, deve-se readministrar a mesma dose. Se o vômito ocorrer após 30 a 60 minutos, ingerir meia dose e prosseguir com as doses programadas.
- Alertar para a necessidade de notificar efeitos adversos, para que sejam prescritos antimaláricos alternativos.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Alertar que a tontura provocada pelo medicamento pode impedir o desenvolvimento de atividades que exijam atenção como, por exemplo, operar

máquinas, dirigir veículos ou realizar tarefas que exijam um alto grau de destreza psicomotora e/ou manual.

- Alertar que o paciente deve tomar os comprimidos inteiros com um pouco de líquido.
- No caso de crianças ou pacientes que não sejam capazes de engolir comprimidos, estes devem ser dissolvidos em uma colher das de sopa com água para administração.

Aspectos farmacêuticos ³¹

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao abrigo de luz, calor e umidade.

ATENÇÃO: paciente em risco de morte: se existirem alternativas limitadas de medicamentos eficazes contra a malária, artesunato + mefloquina deve ser considerado como opção terapêutica mesmo na presença de contraindicações. O tratamento sintomático da febre e uso de antieméticos pode reduzir o risco de vômitos associado ao medicamento. Testes de função hepática e oftalmológicos são recomendados principalmente em pacientes que recebem mefloquina há mais de 1 ano. Monitoramento com ECG é necessário em pacientes com distúrbio cardíaco.

ASPARAGINASE

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: itens 6.1.6

Apresentação

- Solução injetável 10.000 UI.

Indicação ¹⁻⁴

- Leucemia linfoblástica aguda.

Contraindicações ^{3, 4}

- Pancreatite ativa ou história desta doença.
- Hipersensibilidade a asparaginase ou a outro componente da formulação.

Precauções ^{1-4, 32}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática e coagulopatias.
 - infecções preexistentes.
 - lactação (ver Apêndice B).
- 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 mL de solução com concentração de 20 UI/mL, antes da primeira dose do tratamento. Observar o paciente por 60 minutos. Podem ocorrer falsos-negativos.
- Monitorar regularmente os níveis glicêmicos e de amilase sérica.
- Pode alterar testes de função da tireoide.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{3, 4, 9}

Crianças

Leucemia linfoblástica aguda

- Administrar 1000 UI/kg/dia, por infusão intravenosa, durante 10 dias, iniciando no 22º dia do período de tratamento com vincristina 1,5 mg/m²/dia nos dias 1, 8 e 15, prednisona 40 mg/m²/dia, por via oral, três vezes ao dia, por 15 dias, depois reduzir a dose de prednisona em 50% a cada 2 dias até 2,5 mg/m²/dia e, então, descontinuar. Ou então, a asparaginase pode ser ad-

ministrada por via intramuscular profunda, na dose de 6000 UI/m²/dia, nos dias 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 e 28.

- Como agente de indução isolado, administrar 6000 a 10000 UI/m²/dia, por infusão intravenosa, a cada 7 dias, num total de 2 doses para induzir remissão; 6000 a 10000 UI/m²/dia, por infusão intravenosa, durante 14 dias para consolidação remissão.

Adultos

Leucemia linfoblástica aguda

- Administrar 500 UI/kg/dia, por infusão intravenosa, dos dias 22 a 32, com daunorrubicina 45 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 2, e 3, vincristina 2 mg/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 8, e 15 e prednisona 40 mg/m²/dia, por via oral, do dia 1 ao 22.
- Como agente de indução isolado, administrar 200 UI/kg/dia, por infusão intravenosa, durante 28 dias; ou 5000 a 10000 UI/m²/dia, por infusão intravenosa, durante 7 dias, a cada 3 semanas, ou 10000 a 40000 UI, por infusão intravenosa, a cada 2 a 3 semanas

Notas:

- A injeção intramuscular profunda deve ser feita em músculo de grande volume. O volume em único local deve ser limitado a 2 mL; se o volume for maior, 2 locais devem ser utilizados; A injeção intramuscular oferece menor risco de reações anafiláticas.
- Um teste intradérmico deve ser procedido antes da administração da primeira dose do medicamento e por ocasião da segunda dose, se esta for administrada uma semana ou mais após a primeira.
- Regime de dessensibilização pode ser feito em pacientes que reagem à dose-teste, ou que não possua outra terapia alternativa. 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 1.

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
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, 9}

- Pico sérico de concentração: 14 a 24 horas (intramuscular); 50% mais baixas na administração intramuscular em comparação à infusão intravenosa.
- Duração do efeito: 6 a 21 semanas (via intravenosa); baixas concentrações sanguíneas de asparaginase permanecem por 7 a 10 dias após a suspensão do 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, 9}

- 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.
- Hepatotoxicidade.
- Uremia (66%), falência renal aguda.
- Diabetes, hiperglicemia, alterações lipídicas.
- Anemia, leucopenia, hipofibrinogenemia, depressão dos fatores V, VII, VIII e IX da coagulação, trombose venosa profunda, hemorragia cerebral, trombocitopenia.
- Anafilaxia, angústia respiratória, faringite, flebites, erupção cutâneas

Interações de medicamentos ³

- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações ao paciente ^{1-4, 32}

- 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.
- Alertar para evitar atividades que requerem coordenação ou atenção.
- Orientar para utilizar um efetivo método contraceptivo enquanto utilizar asparaginase.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 32}

- 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) a temperaturas entre 2 e 8 °C. Não congelar.
- Solução não-reconstituída é estável por 48 horas sob temperatura ambiente (de 15 a 30 °C).
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Soluções reconstituídas e não utilizadas devem ser estocadas entre 2 e 8 °C e descartadas após 8 horas ou se estiverem turvas. Não congelar.
- Preparo para administração intravenosa: a solução reconstituída deve ser diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução aquosa de glicose 5%. Infundir dentro de 8 horas e somente se estiver límpida.

- Preparo para administração intramuscular: reconstituir frasco de 10000 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.
- Preparo de solução para teste de hipersensibilidade: Reconstituir frasco de 10000 UI em 5 mL de diluente. Transferir 0,1 mL desta solução e misturar em outro frasco com 9,9 mL de diluente (concentração final de 20 UI/mL).

ATENÇÃO: recomenda-se que asparaginase seja administrada em ambiente hospitalar sob estreita supervisão do médico oncologista e com equipamentos e medicamentos para manejo de reação anafilática. Adultos tem demonstrado maior susceptibilidade à reações anafilática que crianças.

ATAZANAVIR (ver SULFATO DE ATAZANAVIR)

ATENOLOL

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.3 e 14.4.2

Apresentação

- Comprimidos de 50 mg e 100 mg.

Indicações^{1-4, 33}

- Cardiopatia isquêmica: enfarte agudo do miocárdio, angina.
- Hipertensão arterial sistêmica: uso não recomendado para pacientes com mais de 60 anos, grávidas e aqueles com intervalo QT longo.

Contraindicações^{1-4, 33}

- 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^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso de anestésicos que diminuam a função do miocárdio.
 - interrupção do tratamento (risco de hipertensão rebote; suspender o fármaco gradualmente, no decurso de 1 a 2 semanas).
 - uso concomitante com clonidina (interromper o uso do atenolol alguns dias antes da retirada da clonidina).
 - história de doença broncoespástica, diabete melito (pode mascarar os sintomas de hipoglicemia), hipertireoidismo, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca congestiva.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 33}**Adultos****Cardiopatia isquêmica**

- Angina: dose inicial 50 mg, por via oral, a cada 24 horas. Se não obtiver resposta dentro de 1 semana, aumentar para 100 mg, por via oral, a cada 24 horas. Dose máxima diária: 200 mg.
- Enfarte agudo do miocárdio: 5 mg, por via intravenosa lenta (5 minutos), nas primeiras 12 horas após o enfarte, podendo repetir mais 5 mg após 10 minutos; seguido por 50 mg, por via oral, 15 minutos após o término da primeira dose por via intravenosa; e mais 50 mg, por via oral, após 12 horas; dose de manutenção 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante pelo menos 10 dias.

Hipertensão arterial sistêmica

- 25 a 100 mg, por via oral, a cada 24 horas. Dose máxima diária: 100 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Biodisponibilidade: 46 a 60%. A presença de alimento diminui a biodisponibilidade do atenolol.
- Início da ação: 3 horas.
- Pico de concentração: 2 a 4 horas.
- Duração da ação: 24 horas.
- Não é metabolizado no fígado
- Tempo de meia-vida: 6 a 7 horas.
- Excreção renal (40 a 50%) e fezes (50%), na forma inalterada.
- É removido por diálise.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Bradicardia, extremidades frias (2,6%), hipotensão (4%), insuficiência cardíaca (0,4%).
- Diarreia (3%), náusea (3%).
- Tontura (13%), fadiga (26%), insônia, depressão (12%).
- Hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo I, evitar uso; e hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo II.
- Fadiga muscular (4%)

Interações de medicamentos ^{3, 33}

- Amiodarona, bloqueadores de canal de cálcio diidropiridínicos, diltiazem, fentanila, quinidina, verapamil: podem aumentar o efeito hipotensor, bradicardizante do atenolol e o risco de parada cardíaca. Monitorar função cardíaca, particularmente em pacientes predispostos a insuficiência cardíaca, pode ser necessário ajuste de dose.
- Bloqueadores alfa-1-adrenérgicos (na primeira dose) e digoxina: podem ter seu efeito aumentado pelo atenolol. Monitorar paciente para sinais e sintomas específicos.
- Clonidina e moxonidina: em uso concomitante com atenolol, pode ocorrer crise hipertensiva durante a suspensão desses medicamentos. Suspender o betabloqueador antes de retirar a clonidina ou moxonidina, monitorar pressão arterial.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) pode diminuir efeito do betabloqueador. Monitorar para sinais e sintomas de hipertensão e angina.
- Hipoglicemiantes podem ter os sintomas de hipoglicemia mascarados pelo atenolol e causar hiper ou hipoglicemia. Evitar uso concomitante, preferir betabloqueador cardioseletivo, monitorar para sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ^{3, 33}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.

- Alertar para não ingerir juntamente a suplementos de cálcio, antiácidos e suco de laranja.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se o horário da próxima dose for a menos de 8 horas, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 33}

- Deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 20 a 25 °C.

ATENÇÃO: atenolol é um betabloqueador cardiosseletivo sem atividade simpaticomimética intrínseca e propriedades estabilizantes de membrana. Substituído pelo metoprolol no tratamento de arritmia. Em hipertensão não é recomendado para pacientes com mais de 60 anos, grávidas e aqueles com intervalo QT longo. A segurança e eficácia não está estabelecido em crianças.

ATACÚRIO (ver BESILATO DE ATACÚRIO)

ATROPINA (ver SULFATO DE ATROPINA)

AZATIOPRINA

Maurício Fábio Gomes

Na Renome 2010: Item 7.1

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicações ¹⁻⁴

- Prevenção de rejeição de transplantes

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade a azatioprina ou mercaptopurina.
- Uso prévio de agentes alquilantes.
- Gravidez: categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - toxicidade hematológica ou outra (pode ser necessário interromper o tratamento).
 - supressão de medula óssea (identificar sinais ou sintomas e monitorar neutropenia ou trombocitopenia, semanalmente, nas primeiras 4 semanas, depois reduzir a frequência de monitoria para no mínimo a cada 3 meses).
 - idosos (reduzir dose devido a diminuição da função renal).
- Lactação (ver apêndice B).
- Insuficiência renal (ver apêndice D).
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Adultos

Rejeição de transplantes

- Dar 3 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 ^{3, 4}

- Meia-vida de eliminação: 5 horas.

- Metabolismo: hepático (metabólito ativo: mercaptopurina).
- Excreção: urina e bile.

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Reações de hipersensibilidade: mal-estar, tontura, náuseas (12%), vômitos (12%), diarreia, febre, calafrio, dores musculares, artralgia, exantema, hipotensão, bradicardia, oligúria (raro), ou nefrites intestinais.
- Supressão da medula óssea (dose-dependente), leucopenia (5% a 16%) e trombocitopenia (reversíveis com a retirada), anemia megaloblástica.
- Hepatotoxicidade (3% a 10%), icterícia colestática; doença hepática venoclusiva.
- Aumento da susceptibilidade a infecções e colites em pacientes em uso concomitante de corticosteroides.
- Pancreatites (2% a 12%), pneumonites, alopecia, infecções por herpes zoster.
- A imunossupressão crônica aumenta o risco de neoplasias em humanos (raro).

Interações de medicamentos³

- Alopurinol: aumento da toxicidade da azatioprina. Monitorar efeitos tóxicos e reduzir a dose da azatioprina (que deve ficar entre 1/3 a 1/4 da dose habitual).
- Captopril e outros inibidores da ECA: aumento do risco de mielossupressão. Evitar o uso concomitante.
- Ciclosporina: pode ter suas concentrações plasmáticas diminuídas. Monitorar níveis plasmáticos quando a ciclosporina for adicionada ao esquema terapêutico ou descontinuada.
- Ribavirina: aumenta o risco de mielotoxicidade. Evitar o uso concomitante. Caso a coadministração seja necessária, monitorar alterações hematológicas.
- Varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos: têm efetividade diminuída. Monitorar paciente ao introduzir ou suspender a azatioprina e durante o uso concomitante. Ajustar a dose se necessário.
- Vacinas de vírus vivos: aumentam o risco de infecção pela vacina. A vacinação só deve ser realizada se o potencial benefício superar o risco.

Orientações ao paciente^{1-4, 32}

- Orientar a ingestão do medicamento após as refeições para prevenir náuseas.
- Alertar para não tomar vacinas sem aprovação prévia.
- Orientar para notificar imediatamente a ocorrência de febre ou calafrios, tosse ou rouquidão, dores, hemorragias ou lesões inexplicáveis, lombalgia, melena, hematúria, enterorragia, ou petéquias, infecção ou dor de garganta.
- Orientar para adotar extremo cuidado para não se ferir ao proceder higiene pessoal.
- Não tocar os olhos ou mucosa nasal sem prévia lavagem das mãos.

Aspectos farmacêuticos^{3, 4}

- Armazenar à temperatura entre 15 e 25 °C, ao abrigo da umidade, calor e luz.

AZITROMICINA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: itens 5.1.6 e 5.2.1

Apresentações

- Comprimido de 500 mg.
- Pó para suspensão oral de 40 mg/mL.

Indicações^{1, 2, 4}

- Infecção genital por *Chlamydia trachomatis* não complicada.
- Tracoma.

- Profilaxia para endocardite em pacientes alérgicos a penicilina ou em criança em substituição a clindamicina.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade a azitromicina e outros macrolídeos.
- Insuficiência hepática (ver apêndice C).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - crianças com menos de 6 meses de idade (não foi estabelecida a segurança do medicamento).
 - suspeita de gonorreia concomitante (evitar uso de azitromicina devido ao rápido aparecimento de resistência).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - miastenia grave.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1-4, 8, 34}

Crianças (2 a 10 anos)

Infecção genital por clamídia

- Acima de 45 kg ou maiores de 8 anos: 1 g, por via oral, em dose única.

Tracoma

- 20 mg/kg, por via oral, em dose única.

Profilaxia de endocardite

- 15 mg/kg, por via oral, 30 a 60 minutos antes do procedimento.

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.

Tracoma

- 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.

Profilaxia de endocardite

- 500 mg, por via oral, 30 a 60 minutos antes do procedimento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção adequada com e sem alimentos.
- Pico de concentração: 2,2 a 3,2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 68 horas
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar e renal.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Pode promover prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.
- Diarreia (5%), dor abdominal (2,7% a 3%), náusea, vômito, alteração no paladar.
- Erosão córnea (menor que 1%).
- Cefaleia, tontura.
- Trombocitopenia.

Interações de medicamentos ³

- Ergotamina e análogos: aumento do risco de ergotismo agudo (náusea, vômito, isquemia vasospástica). Uso concomitante contraindicado.
- Digoxina: pode ter sua toxicidade aumentada. Monitorar clinicamente crianças recebendo digoxina.
- Disopiramida: pode resultar em arritmias cardíacas (prolongamento QTc, taquicardia ventricular). Evitar uso concomitante. Caso necessário, monitorar níveis de disopiramida.

- Fentanila: pode haver aumento ou prolongamento dos efeitos opioides, que devem ser monitorados. Se necessário, ajustar dose da fentanila.
- Nelfinavir: aumento do risco de efeitos adversos da azitromicina, os quais devem ser monitorados.
- Pimozida: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes*, parada cardíaca). Uso concomitante contraindicado.
- Rifabutina: pode ter sua toxicidade aumentada. Se uso concomitante for necessário, utilizar com muita cautela.
- Teofilina: pode ter sua concentração plasmática aumentada. Monitorar concentrações plasmáticas.
- Varfarina: aumento do risco de sangramento. Monitorar tempo de protrombina e RNI. Caso necessário, ajustar a dose da varfarina.

Orientações aos pacientes ^{1,3}

- Orientar que pode ser administrada com alimentos.
- Continuar usando o medicamento pelo tempo determinado, mesmo após desaparecimento dos sintomas.
- 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 farmacêuticos ³

- Manter ao abrigo de luz e calor.
- Suspensão: manter à temperatura entre 5 e 30 °C após reconstituição. Descartar após 10 dias.
- Comprimidos: manter à temperatura entre 15 e 30 °C.

AZUL DE METILENO (ver CLORETO DE METILTIONÍO)

BÁRIO (ver SULFATO DE BÁRIO)

BECLOMETASONA (ver DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA)

BENSERAZIDA (ver LEVODOPA + BENSERAZIDA)

BENZILPENICILINA BENZATINA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: item 5.1.1

Apresentação

- Pó para suspensão injetável de 600.000 UI e 1.200.000 UI.

Indicações ^{1,3,4}

- Faringite estreptocócica, difteria, sífilis e outras infecções treponêmicas, profilaxia de febre reumática.

Contraindicações ^{1,3,4}

- História de hipersensibilidade a qualquer penicilina.
- Injeção intravenosa.
- Neurosífilis.

Precauções ^{1, 3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação.
 - asma ou alergia significativa.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
- Pode haver resultado falso-positivo para glicosúria se for usado teste baseado em oxidação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ³

Crianças

Faringites estreptocócicas

- Com menos de 27 kg: 600.000 UI, por via intramuscular, em dose única.
- Com mais de 27 kg: 1.200.000 UI, por via intramuscular, em dose única.

Sífilis primária

- Dose de 50.000 UI/kg, por via intramuscular, em dose única. Dose máxima: 2.400.000 UI.

Sífilis tardia

- Dose de 50.000 UI/kg, por via intramuscular, a cada 7 dias, durante 3 semanas. Dose máxima por dose: 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

- Com menos de 27 kg: 600.000 UI, por via intramuscular, a cada 4 semanas.
- Com mais de 27 kg: 1.200.000 UI, por via intramuscular, a cada 4 semanas.

Adultos

Faringites estreptocócicas

- Dose de 1.200.000 UI, por via intramuscular, em dose única.

Sífilis primária

- Dose de 2.400.000 UI, por via intramuscular profunda, em dose única.

Sífilis tardia

- Dose de 2.400.000 UI, por via intramuscular profunda, a cada 7 dias, durante 3 semanas.

Profilaxia da febre reumática

- Dose de 1.200.000 UI, por via intramuscular, a cada 4 semanas, ou 600.000 UI, por via intramuscular a cada 2 semanas.

Outras infecções treponêmicas (pinta, bejel, boubá ou framboesia)

- Dose de 1.200.000 UI, por via intramuscular, em dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Administração somente por via intramuscular.
- Absorção lenta e gradual.
- Pico plasmático: 24 horas.
- Excreção: renal.
- Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Reações de hipersensibilidade incluindo urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro, anemia hemolítica e nefrite intersticial.
- Dor local.

- Neutropenia.
- Reação de Jarisch-Herxheimer quando usada para sífilis.
- Enterocolite pseudomembranosa.

Interações de medicamentos ³

- Metotrexato: aumento da toxicidade do metotrexato. Em caso de uso concomitante, considerar redução da dose e monitoramento plasmático do metotrexato. Monitorar efeitos adversos do metotrexato.
- Tetraciclina: redução da atividade antibacteriana. Monitorar eficácia antibacteriana.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Em caso de esquecimento de mais de uma dose contatar a unidade de saúde.
- A efetividade de contraceptivos orais pode ser diminuída em presença de antibiótico. Orientar que enquanto estiver em tratamento, associar método contraceptivo de barreira.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar a temperatura entre 15 e 30 °C.
- Armazenar a suspensão reconstituída sob refrigeração, entre 2 e 8 °C.
- Não administrar por via intravenosa: via associada a parada cardiorespiratória e morte.
- Administrar por via intramuscular profunda, longe de artérias e nervos.

BENZILPENICILINA POTÁSSICA

Simone Sena Farina e Silvio Barberato Filho

Na Renome 2010: item 5.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 5.000.000 UI (uso hospitalar).

Indicações ¹⁻⁴

- Faringoamigdalites, pneumonia, leptospirose, gangrena gasosa, actinomicose, endocardite estreptocócica, enterocolite pseudomembranosa, fasciite necrosante, antrax (carbúnculo), osteomielite, otite média, doença de Lyme, febre recorrente, celulite, meningite, neurosífilis, abscesso cerebral.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade a penicilinas.
- Administração intratecal.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações).
 - insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
 - lactação.
 - insuficiência cardíaca.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
- Pode haver resultado falso-positivo para glicosúria se for usado teste baseado em oxidação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{3, 22}

Neonatos

Infecções causadas por microrganismos sensíveis

- Com menos de 7 dias e peso entre 1,2 e 2 kg: 25.000 a 50.000 UI, por via intravenosa ou intramuscular, a cada 12 horas.
- Com menos de 7 dias e mais de 2 kg: 25.000 a 50.000 UI, por via intravenosa ou intramuscular, a cada 8 horas.
- Com mais de 7 dias e peso entre 1,2 e 2 kg: 25.000 a 50.000 UI, por via intravenosa, a cada 8 horas.
- Com mais de 7 dias e mais de 2 kg: 25.000 a 50.000 UI, por via intravenosa, a cada 6 horas.

Meningite por estreptococos do grupo B

- Com menos de 7 dias: 250.000 a 450.000 UI/kg/dia, por via intravenosa, divididas a cada 8 horas.
- Com mais de 7 dias: 450.000 UI/kg/dia, por via intravenosa, divididas a cada 6 horas

Crianças com mais de 1 mês

- 100.000 a 400.000 UI/kg/dia, por via intravenosa em infusão por 30 minutos, divididas a cada 4 a 6 horas.

Adultos

- 1 a 24 milhões de UI, por via intravenosa em infusão por 1 a 2 horas, divididas a cada 4 a 6 horas, ou em infusão contínua a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- 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 de eliminação: 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 ¹⁻⁴

- Eosinofilia, neutropenia.
- Hiperpotassemia (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 e em altas doses).
- Erupções maculopapulares,
- Diarreia.
- Reações de hipersensibilidade incluindo urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro, anemia hemolítica (com altas doses intravenosas), e nefrite intersticial.

Interações de medicamentos ³

- Metotrexato: pode ter sua toxicidade aumentada. Evitar uso concomitante. Se terapia conjunta for necessária, considerar redução da dose do metotrexato e monitoria da concentração plasmática. Monitorar efeitos adversos do metotrexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia e ulcerações da pele.
- Tetraciclina: a atividade antibacteriana pode ser reduzida. Monitorar eficácia.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Cada miligrama corresponde a 1.660 UI. Contém 1,7 mEq de potássio por milhão de unidades. Apresenta melhor estabilidade em solução em pH de 7.
- Armazenar a temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.

- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Após reconstituição, armazenar sob refrigeração de 2 a 8 °C.
- Apresenta melhor estabilidade em solução com pH igual a 7.
- Incompatível com aminoglicosídeos. Se a utilização concomitante for necessária, os fármacos deveriam ser administrados em sítios separados.
- Incompatível com vancomicina, algumas cefalosporinas e anfotericina B.

BENZILPENICILINA PROCAÍNA + BENZILPENICILINA POTÁSSICA

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2010: item 5.1.1

Apresentação

- Suspensão injetável de 300.000 UI + 100.000 UI.

Indicação ^{1, 3, 4}

- Sífilis congênita.

Contraindicações ^{1, 3, 4}

- História de hipersensibilidade a penicilinas.
- Injeção intravenosa.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade às penicilinas (obter história prévia para prevenir novas reações).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - história significativa de alergias e/ou asma.
 - insuficiência cardíaca.
- Hipersensibilidade cruzada com cefalosporinas (menos de 10%): não utilizar cefalosporinas em pacientes com reações de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
- Pode haver resultado falso-positivo para glicosúria, se usado teste baseado em oxidação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquema de administração³

Neonatos

Sífilis congênita

- 50.000 UI/kg, por via intramuscular, a cada 24 horas, durante 10 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Administração somente por via intramuscular.
- Absorção lenta e gradual.
- Excreção: renal. Neonatos, lactentes e insuficientes renais: excreção lenta.
- Dialisável.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, exantema, anafilaxia, doença do soro, febre, angioedema, anemia hemolítica, nefrite intersticial e dor nas articulações.
- Neutropenia, eosinofilia,
- Reações de Jarisch-Herxheimer.
- Hiperpotassemia (em altas doses de sal potássico quando a função renal estiver reduzida).

- Convulsão em pacientes com insuficiência renal, idosos, lactentes, pacientes com meningite, história de convulsões e em altas doses.
- Diarreia

Interações de medicamentos ³

- Metotrexato: pode ter sua toxicidade aumentada. Evitar uso. Se terapia conjunta for necessária, considerar redução da dose do metotrexato e monitoria da concentração plasmática. Identificar efeitos adversos do metotrexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia e ulcerações da pele.
- Tetraciclina: pode haver redução da atividade antibacteriana. Verificar sinais de efetividade antibacteriana.

Orientações aos pacientes ³

- Administração intramuscular profunda, no quadrante superior da nádega.
- Em crianças pequenas, prefere-se o músculo lateral da coxa.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- Não usar por via intravenosa.

BENZNIDAZOL

Gabriela Costa Chaves

Na Renome 2010: item 5.6.2.4

Apresentação

- Comprimido 100 mg.

Indicação ¹

- Tripanossomíase americana (doença de Chagas).

Contraindicações¹

- Primeiro trimestre da gravidez (ver Apêndice A).
- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções ¹

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - distúrbio hematológico.
 - surgimento de erupções graves, acompanhadas por febre e púrpura (interromper o tratamento).
 - surgimento de parestesia e neurite periférica (interromper o tratamento).
- Realizar contagem de células sanguíneas, especialmente leucócitos, durante o tratamento.

Esquemas de administração ^{1,3, 4}

Crianças até 12 anos

Fase aguda e fase crônica (forma indeterminada)

- 5 mg/kg, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante 30 a 60 dias.

Adultos

Fase aguda

- 5 a 7 mg/kg, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante 60 dias.

Fase crônica, forma indeterminada

- 3 mg/kg/dia, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante 90 dias.

Fase crônica, forma clínica inicial

- 10 mg/kg/dia, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante 10 dias, mais 3 mg/kg/dia, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante 50 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Biodisponibilidade oral: 92%
- Pico de concentração plasmática: 3 a 4 horas.
- Meia-vida de eliminação: 10 a 13 horas.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4, 35}

- Exantema, prurido e/ou dermatite alérgica (13% a 68%).
- Epigastria, náusea, vômitos, dor abdominal e/ou perda de peso (25% a 27%).
- Parestesia e neuropatia periféricas, mialgia, fraqueza muscular, cefaleia, alterações psíquicas e/ou excitabilidade do sistema nervoso central (10% a 18%).
- Discrasias sanguíneas, leucopenia e, raramente, agranulocitose.
- Descontinuar ou reavaliar o tratamento: em caso de neurite periférica associada à dose e em casos de erupções cutâneas graves acompanhadas de febre e púrpura.

Orientações aos pacientes²⁸

- 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.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos²⁸

- Os comprimidos devem ser mantidos à temperatura de 15 °C a 30 °C, ao abrigo de luz e umidade.

BENZOÍLA (ver PERÓXIDO DE BENZOÍLA)**BENZOILMETRONIDAZOL (ver METRONIDAZOL E BENZOILMETRONIDAZOL)****BERACTANTO**

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 17.2**Apresentação**

- Solução injetável 25 mg/mL.

Indicações ^{2, 3, 4}

- Profilaxia e tratamento da síndrome do desconforto respiratório em neonatos prematuros.

Contraindicações ^{3, 4, 9}

- Desconhecidas.

Precauções ³

- Uso exclusivo intratraqueal.
- Usar com cuidado nos casos de:
 - pressão arterial ou transcutânea de CO₂ abaixo de 30 torr (reduzir imediatamente a taxa de ventilação).
 - criança ficar rosada ou a saturação de O₂ ultrapassar 95% (reduzir gradualmente a Fração de Oxigênio Inspirado – FiO₂).
 - crianças nascidas com má-formações congênicas importantes, ou com hemorragia intraventricular de graus III ou IV.

- diminuição significativa da expansão torácica após o uso de beractanto (reduzir imediatamente o pico de pressão inspiratória do ventilador, mesmo previamente aos resultados da gasometria).
- neonatos com peso inferior a 600 g ou superior a 1750 g (uso não avaliado).
- Beractanto pode afetar rapidamente a oxigenação e a capacidade de distensão pulmonar; intervenção ventilatória deve estar disponível.
- A ventilação pode ser prejudicada pelo desenvolvimento de muco tamponado intratraqueal após a administração do beractanto; sucção do muco previamente a administração pode diminuir o problema.
- Aspiração endotraqueal ou outra ação corretora não é necessária, a não ser que haja sinais claros de obstrução das vias aéreas.
- Probabilidade de sepse hospitalar aumenta após tratamento com beractanto.

Esquemas de administração ^{3,9}

Profilaxia e tratamento da síndrome do desconforto respiratório em neonatos prematuros

- Primeira dose, 100 mg/kg, por via intratraqueal; injetar lentamente um quarto da dose, remover o cateter e ventilar manualmente por 30 segundos ou até estabilidade, reintroduzir o cateter e injetar os três quartos restantes da dose; aspiração endotraqueal ou outra ação corretora não é necessária, a não ser que haja sinais claros de obstrução das vias aéreas.
- Dose de repetição (quando necessário): 100 mg/kg, por via intratraqueal; o mesmo esquema de dose, como descrito para a primeira; pode ser repetido pelo menos 6 horas após a dose anterior, por até 4 vezes nas primeiras 48 horas de vida.
- Nota: Doses de repetição devem ser administradas sob ventilação mecânica; seguir técnica de administração adotada pelo serviço médico.

Aspectos farmacocinéticos relevantes ³

- A absorção sistêmica de beractanto não foi observada.
- Início da ação: a melhora da razão de oxigênio arteriolar-alveolar ocorre em até 30 minutos.
- Pico de resposta: 3 a 4 horas.
- Duração de ação: entre 48 e 72 horas.
- Doses múltiplas podem ser necessárias em pacientes que não apresentarem melhora sustentável.

Efeitos adversos ^{3,4}

- Bradicardia transitória (12%).
- Desaturação de oxigênio sanguíneo (10%).
- Bloqueio do tubo endotraqueal (<1%) – refluxo mucoso.
- Hemorragia pulmonar. Neonatos que desenvolveram hemorragia pulmonar moderada ou grave, depois da terapia com agente tensoativo pulmonar, apresentam um aumento de risco de morte ou morbidade a curto-prazo. Mudanças hemodinâmicas associadas com terapia tensoativa pulmonar ou consequente hemorragia pulmonar pode predispor crianças prematuras à hemorragia intracraniana (periventricular).
- Diminuição da atividade elétrica cerebral, recomenda-se que a instilação deve ser feita lentamente, durante pelo menos 15 a 20 minutos.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar os frascos ampolas fechados entre 2 °C e 8 °C e protegido da luz.
- Antes do uso, o frasco ampola deve ser retirado do refrigerador e deixado à temperatura ambiente por 20 minutos ou entre as mãos por no mínimo 8 minutos. Não utilizar métodos artificiais de aquecimento.
- O frasco ampola não deve ser agitado. Tornar homogênea a suspensão, de modo suave.

- O produto permanece estável fora do refrigerador, no frasco ampola fechado, por 24 horas.

BESILATO DE ANLODIPINO

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.3 e 14.4.3

Apresentação

- Comprimidos 5 mg e 10 mg.

Indicações¹⁻⁴

- Angina estável (profilaxia).
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contraindicações¹⁻⁴

- Hipersensibilidade ao anlodipino.
- Choque cardiogênico.
- Angina instável.
- Estenose aórtica significativa.
- Porfiria aguda.

Precauções^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência cardíaca compensada, disfunção ventricular esquerda grave, cardiomiopatia hipertrófica, edema, aumento de pressão intracraniana e estenose aórtica grave.
 - insuficiência hepática e renal.
 - início do tratamento, ou após ajuste de dose, ou retirada da terapia com betabloqueador (pode ocorrer exacerbação da angina).
 - idosos (são mais Suscetíveis a obstipação intestinal e hipotensão; iniciar com dose menor).
 - início da terapia ou após aumento de dose (pode causar hipotensão).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Pode causar hipersensibilidade cruzada com outros bloqueadores de canal de cálcio.
- Estar atento 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.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1-3,33}

Adultos

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial 5 mg, por via oral, a cada 24 horas; dose máxima 10 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Angina estável

- 5 a 10 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Idosos

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial 2,5 mg, por via oral, a cada 24 horas; dose máxima 10 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Angina estável

- Dose inicial 5 mg, por via oral, a cada 24 horas; dose máxima 10 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4, 33}

- Biodisponibilidade: 60 a 65%

- Início de resposta: 24 a 96 horas
- Pico de concentração: 6 a 9 horas.
- Duração de resposta: 24 a 48 horas.
- Metabolismo: hepático (90%), via CYP3A4; metabólitos inativos; extenso metabolismo de primeira passagem.
- Meia-vida: 30 a 50 horas, podendo durar até 56 horas na insuficiência hepática e 58 horas em pacientes idosos.
- Excreção: renal (70%) e fecal (10%).
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos ^{1-4, 33}

- Edema periférico (2 a 15%), palpitações (1 a 4%).
- Cefaleia (7%), tontura (1 a 3%), fadiga (4%), sonolência (1 a 2%) parestesias (1 a 2%).
- Isquemia periférica, piora da dor da angina, síncope e hipotensão postural (0,1 a 1%).
- Psoríase (8,6%), exantema (3,8%). Rubor (1 a 3%), decorrente do efeito vasodilatador, normalmente relacionado à dose, transitório, e que diminui de intensidade com o uso.
- Dor abdominal (1 a 2%), náusea (3%), dispepsia (1 a 2%), hiperplasia gengival (1,7%).
- Dispneia (3%).
- Câibras (1 a 2%).
- Disfunção erétil (1 a 2%).

Interações de medicamentos ^{2-4, 33}

- Antifúngicos azólicos, amiodarona, bloqueadores beta-adrenérgicos; inibidores da protease podem aumentar o efeito do anlodipino com risco de toxicidade (intervalo QT prolongado, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Reduzir a dose do anlodipino ou retirar um dos fármacos, identificar sinais e sintomas de toxicidade do anlodipino.
- Fentanila pode aumentar o risco de hipotensão. Aumentar a quantidade de fluido circulante e verificar sinais e sintomas específicos.
- Clopidogrel pode ter a concentração plasmática diminuída pelo anlodipino. Ajustar a dose e identificar sinais e sintomas específicos.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) pode diminuir o efeito de anlodipino. Aumentar dose de anlodipino, se necessário, e observar a ocorrência de sinais e sintomas de hipertensão e angina.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Orientar para a importância de comunicar qualquer sinal ou sintoma de efeito adverso.
- Evitar dirigir veículos a motor, 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.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ¹⁻³

- Deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura ambiente (15 a 30 °C).
- Os comprimidos produzidos por laboratórios diferentes podem conter diversos derivados (ex. besilato de anlodipino, maleato de anlodipino, mesilato de anlodipino) que são intercambiáveis.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta número elevado de interações de medicamentos. Segurança e eficácia deste medicamento em menores de 6 anos ainda não foram estabelecidas. Sinal/sintoma de toxicidade: hipotensão, enrubescimento, cefaleia e edema periférico.

BESILATO DE ATRACÚRIO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: Item 1.3

Apresentação

- Solução injetável a 10 mg/mL.

Indicações¹⁻⁴

- Relaxamento muscular durante cirurgia ou tratamento intensivo.
- Indução de bloqueio muscular para ventilação mecânica.

Contraindicações

- Hipersensibilidade ao atracúrio.

Precauções^{2,3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - queimaduras (pode haver resistência, sendo necessário aumentar dose de atracúrio).
 - miastenia grave, hipotermia, feocromocitoma, alterações eletrolíticas, esclerose lateral amiotrófica, acidose respiratória (pode ser necessário reduzir doses).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{2,3}

Criança

Relaxamento muscular cirúrgico

Acima de 1 mês

- Dose inicial 0,3 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa, seguido de 0,1 a 0,2 mg/kg conforme necessário.
- Dose inicial 0,2 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa. Dose de manutenção 0,3 a 0,6 mg/kg/hora, em infusão intravenosa contínua.
- Doses de acordo com a tabela abaixo:

Tabela de doses de acordo com o peso do paciente (empregando injeção de atracúrio a 10 mg/mL)

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

Peso do paciente (kg)	Dose inicial (mL) ¹	Dose inicial (mL) ²
120	4,8 a 6,0	3,6 a 4,8
1 Com base na dose recomendada de 0,4 a 0,5 mg/kg em bolo intravenoso. 2 Com base na dose recomendada de 0,3 a 0,4 mg/kg após uso de succinilcolina para intubação sob anestesia balanceada.		

Em Unidade de Tratamento Intensivo

- Dose inicial (opção) 0,3 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa em bolo. Dose de manutenção usual 0,011 a 0,013 mg/kg/minuto, por via intravenosa em infusão contínua, podendo variar de 0,27 a 1,77 mg/kg/hora.

Adultos**Relaxamento muscular cirúrgico**

- Dose inicial 0,4 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa em bolo. Dose de manutenção 0,08 a 0,1 mg/kg, por via intravenosa em bolo, sendo a primeira de 20 a 45 minutos após a dose inicial e as demais a cada 15 a 25 minutos.
- Dose inicial 0,3 a 0,5 mg/kg, por via intravenosa em bolo. Dose de manutenção 0,009 a 0,01 mg/kg/minuto, por via intravenosa em infusão contínua, após sinais de recuperação espontânea da dose inicial, seguido de 0,005 a 0,009 mg/kg/minuto. A dose de manutenção pode variar de 0,002 a 0,015 mg/kg/minuto.

Em Unidade de Tratamento Intensivo

- Dose inicial 0,5 mg/kg, por via intravenosa em bolo. Dose de manutenção 0,47 mg/kg/hora, por via intravenosa em infusão contínua.
- Dose inicial (opção) 0,3 a 0,6 mg/kg, por via intravenosa em bolo. Dose de manutenção usual 0,011 a 0,013 mg/kg/minuto, por via intravenosa em infusão contínua, podendo variar de 0,27 a 1,77 mg/kg/hora.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{2,3}

- Biotransformação plasmática espontânea, independente de pseudocolinesterase ou de função renal ou hepática.
- Duração do efeito: 60-70 minutos com dose de 0,4-0,5 mg/kg.
- Tempo de recuperação: 20-35 minutos com dose de 0,4-0,5 mg/kg.
- Eliminação: renal e biliar, menos de 10% como atrácurio inalterado.

Efeitos adversos³

- Rubor da pele (5%) eritema (0,6%), prurido (0,2%) e urticária (0,1%)
- Bradycardia (0,6%), taquicardia (5 a 8%), hipotensão (13 a 20%) ou hipertensão.
- Broncoespasmo (0,01%), sibilo e aumento de secreção brônquica (0,2%)

Interações de medicamentos^{3,5}

- Isoflurano: aumento do risco de depressão respiratória. Reduzir dose de atrácurio.
- Aminoglicosídeos, bacitracina, polimixina B e outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes: aumento ou prolongamento do bloqueio neuromuscular, depressão e paralisia respiratória. Evitar uso concomitante. Acompanhar a condição clínica do paciente, estado respiratório e de oxigenação. Administrar ions cálcio, principalmente de houver transfusão de sangue em grande volume. Edrofônio, neostigmina ou atropina podem reverter parcialmente a hipoventilação. Como o bloqueio é revertido com o tempo, fornecer ventilação artificial e manter até retorno adequado da respiração.
- Betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, triancinolona: redução da efetividade do atrácurio, fraqueza muscular e miopatia. Se necessário terapia concomitante, acompanhar a efetividade do atrácurio e ajustar a dose, especialmente em pacientes que recebem doses altas de corticosteroides. Se houver coadministração prolongada desses agentes, considerar a possibilidade de permitir que o paciente

tenha períodos sem paralisia para reduzir a dose total do bloqueador neuromuscular.

- Carbamazepina: redução na duração do efeito do atracúrio. Observar os pacientes para avaliar adequada resposta clínica ao bloqueador. Pode ser necessário usar intervalos menores de doses ou doses maiores em pacientes que estejam recebendo carbamazepina.
- Clindamicina: prolongamento da duração ou intensidade do bloqueio neuromuscular. Evitar uso concomitante. Não sendo possível, fazer monitoria da respiração e fornecer suporte vital. Anticolinesterásicos ou cálcio podem beneficiar em alguns casos. Reduzir dose do bloqueador.
- Enflurano, sevoflurano, cetamina: prolongamento da duração ou intensidade do bloqueio neuromuscular. Evitar uso concomitante. Não sendo possível, fazer monitoria da respiração e fornecer suporte vital.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): risco de colapso cardiovascular e/ou demora na recuperação da anestesia. Suspender o uso da erva-de-são-joão cinco dias antes da cirurgia.
- Procainamida: bloqueio neuromuscular excessivo. Reduzir dose de atracúrio.
- Quinidina: risco de depressão respiratória, apneia. Evitar uso de quinidina no período pós-operatório imediato enquanto houver bloqueio neuromuscular. Fornecer suporte respiratório.
- Suxametônio (succinilcolina): antagonismo do bloqueio neuromuscular. Pode ser necessário empregar doses maiores de atracúrio para induzir e manter bloqueio. Acompanhar o paciente quanto a resposta neuromuscular e ajustar doses de acordo.
- Teofilina, aminofilina: podem reverter o bloqueio neuromuscular. Pode ser necessário aumentar dose do atracúrio.
- Tiopurinas: redução ou reversão da atividade do atracúrio. Fazer monitoria de função respiratória. Pode ser necessário reduzir dose das tiopurinas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Guardar sob refrigeração de 2 a 8°C. Não congelar.
- Fora da refrigeração mantém atividade por 14 dias.
- Pode ser inativado em soluções alcalinas, não devendo ser colocado na mesma seringa.

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.

BETAMETASONA (ver ACETATO DE BETAMETASONA + FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA)

BICARBONATO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: itens 8.1 e 9

Apresentação

- Solução injetável 1 mEq/mL (8,4%).

Indicações ¹⁻⁴

- Acidose metabólica.

- Alcalinização da urina, em intoxicações exógenas, para dar pontência à eliminação renal de fármacos (ex.: antidepressivos tricíclicos, barbituratos, lítio, metotrexato e salicilatos).
- Hiperpotassemia.

Contraindicações ^{3, 4}

- Alcalose respiratória ou metabólica.
- Hipocalcemia.
- Hipocloremia.
- Hipocloridria.
- Hipernatremia.
- Intoxicação por ácidos minerais fortes.

Precauções ^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
- insuficiência cardíaca congestiva, edema, problemas renais ou adrenocorticais, hipertensão, cirrose, corticoterapia concomitante, pré-eclampsia, eclampsia, hiperaldosteronismo.
- parada cardíaca, acidose metabólica ou asfixia neonatal (não usar como rotina).
- Evitar extravasamento pelo risco de necrólise.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C. (ver Apêndice A)

Esquemas de administração ¹⁻³

Neonatos e crianças com menos de 2 anos

- Dose inicial (com solução diluída a 0,5 mEq/mL – 1:1 com água para injeção): 0,5 mEq/kg, por via intravenosa direta lenta.
- Dose de manutenção: deve ser calculada com base em dados de gasometria sanguínea, outros dados laboratoriais ou a cada 10 minutos após a parada cardíaca.
- Dose máxima diária: 8 mEq/kg.
- Nota: Injeção rápida (a partir de 10 mL/minuto) pode produzir hipernatremia, diminuição na pressão do fluido cerebrospinal e possível hemorragia intracraniana.

Crianças a partir de 2 anos

- Dose inicial (com solução não diluída ou diluída 1:1 com água para injeção): 1 mEq/kg, por via intravenosa direta lenta (velocidade máxima de 1 mEq/kg/minuto).
- Dose de manutenção: deve ser calculada com base em dados de gasometria sanguínea, outros dados laboratoriais ou a cada 10 minutos após a parada cardíaca.

Adultos

- Dose inicial (solução não diluída): 1 mEq/kg, por via intravenosa direta lenta. Dose de manutenção: 0,5 mEq/kg, a cada 10 minutos.
- Dose inicial alternativa (solução diluída 1:6 com Ringer + lactato ou cloreto de sódio 0,45%): 2-5 mEq/kg, por infusão intravenosa, durante 4 a 8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Início de efeito: 15 minutos (via intravenosa).
- Duração de efeito: 1-2 horas (via intravenosa).
- Excreção: urinária. A concentração plasmática do bicarbonato é regulada pelo rim. Em adultos saudáveis, quase todo o filtrado glomerular de íons de bicarbonato é reabsorvido. Menos de 1% é excretado pelo rim.

Efeitos adversos ³

- Agravamento de congestão circulatória; edema, tetania, hipopotassemia, hipocalcemia, hipernatremia, hiperosmolaridade e alcalose metabólica. Hemorragia intracraniana.

- Há risco de hipercapnia em pacientes que usam respiradores ou afetados por distúrbios respiratórios.

Interações de medicamentos ²⁻⁴

- Anfetaminas, efedrina, memantina e pseudoefedrina: podem ter aumento de efeito/toxicidade por redução da eliminação renal. Pode ser necessário redução de dose.
- Barbitúricos, clorpropamida, lítio e salicilatos: podem haver redução de efeito por aumento da eliminação renal. Pode ser necessário aumento de dose.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar em recipiente bem fechado, ao abrigo do calor, à temperatura ambiente até 30 °C. Não congelar.
- Usar somente soluções límpidas.
- A solução a 1 mEq/mL (8,4%) é hipertônica em relação ao soro fisiológico e à secreção lacrimal. Soluções a 1,39% são isotônicas.
- Incompatibilidade com: sais ácidos, sais alcalinos, atropina, sais de cálcio, catecolaminas.
- A compatibilidade do bicarbonato de sódio com outros eletrólitos ou fármacos em misturas intravenosas deve ser criteriosamente avaliada.

ATENÇÃO: durante o tratamento da acidose, é indispensável o monitoria frequente da concentração de eletrólitos séricos e do equilíbrio ácido-base. É importante a reposição de potássio (20 a 80 mEq/L de solução intravenosa).

BIPERIDENO (ver CLORIDRATO DE BIPERIDENO E LACTATO DE BIPERIDENO)

BLEOMICINA (ver SULFATO DE BLEOMICINA)

BROMETO DE IPRATRÓPIO

Paulo Sérgio Dourado Arrais

Na Rename 2010: item 17.1

Apresentações

- Solução inalante 0,25 mg/mL (equivalente a 0,202 mg/mL).
- Aerossol oral 0,02 mg/dose.

Indicações ^{1-4, 36}

- Exacerbação aguda de asma.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Contraindicações ^{3, 8, 9, 10}

- Hipersensibilidade a ipratrópio, atropina e seus derivados, ou a qualquer componente da formulação.
- Hipersensibilidade a lecitina de soja ou alimentos relacionados, como grão de soja e/ou amendoim (somente a forma aerossol, por conter lecitina na formulação).

Precauções ^{1, 2, 3, 8, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - broncoespasmo agudo (não usar como tratamento inicial).
 - hipertrofia prostática benigna, obstrução do colo vesical, glaucoma de ângulo fechado e retenção urinária.
 - primeira aplicação (risco de broncoespasmo paradoxal).
 - crianças (eficácia e segurança não estabelecidas).

- lactação (ver Apêndice B).
- Evitar contato direto do ipratrópio (aerossol ou nebulização) com os olhos, para prevenir precipitação ou exacerbação de glaucoma de ângulo fechado e o aparecimento de outros distúrbios visuais (visão borrada, midríase, dor ocular, congestão conjuntival ou corneal).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 3, 4, 8, 9, 11}

Crianças

Crianças com menos de 5 anos

Exacerbação aguda de asma

- Solução inalante: 0,125 a 0,25 mg (10 a 20 gotas), por via inalante em nebulização, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima diária: 1 mg.
- Aerossol: 0,02 mg (1 jato), a cada 8 horas.

Crianças de 6 a 12 anos

Exacerbação aguda de asma

- Solução inalante: 0,125 a 0,25 mg (10 a 20 gotas), por via inalante em nebulização, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima diária: 1 mg.
- Aerossol: 0,02 a 0,04 mg (1 a 2 jatos), a cada 6 a 8 horas.

Adultos

Exacerbação aguda de asma

- Solução inalante: 0,5 mg (40 gotas), a cada 4 horas, por até 60 horas.
- Aerossol: 0,02 a 0,04 mg (1 a 2 jatos), a cada 6 a 8 horas. Dose máxima diária: 0,12 mg (12 jatos).

Doença pulmonar obstrutiva crônica

- Solução inalante: 0,25 a 0,5 mg (20 a 40 gotas), a cada 6 a 8 horas.
- Aerossol: 0,02 a 0,04 mg (1 a 2 jatos), a cada 6 a 8 horas. Dose máxima diária: 0,12 mg (12 jatos).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1-4, 9, 36}

- A absorção sistêmica é mínima.
- Início do efeito: 1 a 3 minutos
- Pico do efeito: 1,5 a 3 horas.
- A duração de efeito está em torno de 4 horas, podendo durar entre 6 e 8 horas.
- Em DPOC, a resposta ao aerossol se inicia em 15 minutos e dura de 1 a 2 horas.
- Metabolismo: hepático
- Meia-vida de eliminação: 2 e 4 horas.
- Eliminação renal e fecal

Efeitos adversos ^{1-4, 8, 9}

- Efeitos anticolinérgicos: xerostomia, tosse, gosto anormal ou amargo na boca, náuseas, vômito, obstipação, dispepsia, cefaleia, taquicardia, fibrilação atrial, palpitação, taquicardia supraventricular, arritmias, retenção urinária (raro).
- Congestão nasal, mucosa nasal seca, epistaxe.
- Reações alérgicas: angioedema, broncoespasmo, broncoespasmo paradoxal, urticária, anafilaxia (raro), edema orofaríngeo (raro), exantema, prurido.
- Dilatação da pupila, visão embaçada, glaucoma de ângulo fechado, dor ocular, sensação de queimação nos olhos.
- Tontura, nervosismo, suores, tremores.

Interações de medicamentos ⁹

- Anticolinérgicos ou medicamentos à base de fármacos com efeitos adversos do tipo anticolinérgico: associação pode resultar em efeitos aditivos, sendo desaconselhada.

Orientações ao paciente ^{2, 8, 9}

- Alertar para a possibilidade de surgirem distúrbios urinários ou visuais durante o uso de ipratrópio.
- Não usar durante episódio agudo de asma.
- 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.
- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e de espaçadores.
- Reforçar para a utilização somente depois que o paciente ou seu cuidador dominarem completamente a técnica de aplicação.
- Orientar para lavar periodicamente com água morna e sabão neutro, tanto o bocal do inalador em aerossol, como o espaçador (quando houver).
- 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 acompanhada, mesmo em se tratando de maiores.
- Orientar para lavar a máscara do nebulizador após cada uso.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 9}

- A solução de brometo de ipratrópio para inalação deve ser conservada à temperatura de 15-30 °C, e protegida da luz. Soluções de brometo de ipratrópio para inalação que contiverem cloreto de benzalcônio como conservante não devem ser misturadas a cromoglicato dissódico.
- O aerossol deve ser conservado à temperatura de 15-30 °C.

BROMETO DE PANCURÔNIO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 1.3**Apresentação**

- Brometo de pancurônio – solução injetável 2 mg/mL.

Indicações ¹⁻³

- Relaxamento muscular durante cirurgias prolongadas.
- Ventilação mecânica em unidades de tratamento intensivo.

Contraindicações ^{2, 3}

- Miastenia grave.
- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções ^{2, 3, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - neonatos (doses devem ser cuidadosamente individualizadas, uma vez que são particularmente sensíveis aos bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes; recomenda-se administrar dose-teste de 0,02 mg/kg para determinar grau de resposta).
 - pacientes com grau em 25% a 30% da superfície cutânea (podem requerer doses maiores por desenvolverem resistência).
 - crianças (para evitar dose excessiva, calcular dose com base no peso ideal para a altura).
 - idosos, pacientes com doença coronariana, insuficiência renal (ver apêndice D) e obesidade grave (prolongamento do bloqueio).
 - obesos (para evitar dose excessiva, calcular a dose com base no peso corporal ideal).
 - insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3, 8}

Neonatos

Indução de bloqueio muscular para ventilação mecânica em Unidade de Tratamento Intensivo

- 0,1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 2 a 3 horas.

Adultos e crianças a partir de 1 mês

Relaxamento muscular durante cirurgia de longa duração.

- Dose inicial 0,04 a 0,1 mg/kg, por via intravenosa. Dose de manutenção 0,01-0,02 mg/kg, por via intravenosa, sendo a primeira de 80 a 150 minutos após a dose inicial e as demais a cada 30 a 45 minutos.

Indução de bloqueio muscular para ventilação mecânica em Unidade de tratamento intensivo

- Dose de 0,05 a 0,2 mg/kg, por via intravenosa em bolo. Dose de manutenção 0,06 a 0,1 micrograma/kg/hora.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 8}

- Início de efeito: 2 a 3 minutos.
- Duração de efeito: 40-60 minutos, sendo o início e a duração do efeito dose-dependentes
- Metabolismo: hepático (10 a 20%).
- Meia-vida: 2 horas (6 horas em insuficiência renal e 4 horas em insuficiência hepática)
- Eliminação: renal e biliar, cerca de 70% como pancurônio inalterado

Efeitos adversos ^{2, 3, 8}

- Taquicardia, hipertensão.
- Exantema.
- Salivação excessiva.
- Fraqueza muscular.
- Sibilos, dispneia, broncoespasmo, hipotensão, reações anafilactoides.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Isoflurano: depressão respiratória, podendo levar à apneia. Reduzir dose do pancurônio.
- Succinilcolina: depressão respiratória podendo evoluir para apneia. Monitorar até recuperação da anestesia. Aguardar redução dos efeitos da succinilcolina antes da administração do pancurônio.
- Aminoglicosídeos: prolongamento da duração do bloqueio neuromuscular. Se possível, evitar uso concomitante de aminoglicosídeos e pancurônio. Uso concomitante requer acompanhamento da condição clínica do paciente, especialmente do estado respiratório e de oxigenação. Íons cálcio devem ser administrados de alguma forma, particularmente se houver transfusão de sangue. Edrofônio, neostigmina ou atropina podem reverter parcialmente a hipoventilação. Como o bloqueio é revertido com o tempo, ventilação artificial pode ser necessária e deve ser mantida até retorno da respiração adequada.
- Erva-de-são-joão: hipotensão e/ou demora na recuperação da anestesia. Suspender o uso da erva-de-são-joão cinco dias antes da cirurgia.
- Enflurano: prolongamento do bloqueio neuromuscular. Reduzir dose de pancurônio.
- Digoxina: risco aumentado de arritmias cardíacas. Monitorar ritmo cardíaco quando administrar pancurônio a paciente digitalizado.
- Nitroglicerina: aumento na duração da ação do pancurônio. Uso concomitante não é recomendado. Se absolutamente necessário, ajustar cuidadosamente a dose do bloqueador neuromuscular e monitorar para evitar depressão respiratória, que pode evoluir para apneia.
- Sevoflurano: aumento na ação do pancurônio. Reduzir dose do pancurônio e fazer monitoria cuidadosa da dose.

- Furosemida: aumento ou redução do bloqueio neuromuscular. Modificar doses de ambos os fármacos.
- Prednisona, dexametasona: redução da efetividade do pancurônio, fraqueza muscular e miopatia. Se necessário terapia concomitante, acompanhar a efetividade do pancurônio e ajustar a dose como necessário, especialmente em pacientes que recebem doses altas de corticosteroides. Se houver coadministração prolongada desses agentes, considerar a possibilidade de que o paciente tenha períodos sem paralisia para reduzir a dose total do bloqueador neuromuscular.
- Verapamil: aumento do bloqueio neuromuscular. Observar sinais vitais. Reduzir dose de verapamil e ajustar cuidadosamente a dose do pancurônio.
- Teofilina: redução da efetividade do pancurônio. Monitorar o estado cardíaco do paciente e o grau de bloqueio muscular. Pode ser necessário administrar doses maiores de pancurônio.
- Fenitoína, fosfenitoína: efeito miorrelaxante do pancurônio é antagonizado pela fenitoína, acelerando a recuperação do bloqueio neuromuscular e reduzindo a efetividade do pancurônio. Se clinicamente possível, evitar o uso concomitante dos fármacos. Acompanhar cuidadosamente o bloqueio neuromuscular. Prever a necessidade de suporte respiratório.
- Antibióticos polipeptídicos (bacitracina, colistina, polimixina B): aumento ou prolongamento do bloqueio neuromuscular. Evitar o uso concomitante de antibióticos polipeptídeos e relaxantes musculares não despolarizantes. Se o emprego da combinação for inevitável, observar cuidadosamente o paciente para detectar bloqueio neuromuscular aumentado ou prolongado, que pode requerer ventilação mecânica.

Aspectos farmacêuticos³

- Solução injetável tem emprego por seis meses à temperatura entre 15 a 30° C. Sob refrigeração de 2 a 8° C, é de 3 anos ou no prazo de validade, o que ocorrer primeiro.
- A solução pode ser administrada por via intravenosa sem diluição ou diluída em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%.

ATENÇÃO: pancurônio apresenta número elevado de interações de medicamentos, por isso é necessário uma pesquisa específica ao avaliar a terapia com este fármaco.

BUDESONIDA

Subcomissão Editorial

Na Rename 2010: item 3.2, 4, 17.3

Apresentação

- Aerosol nasal 50 microgramas (equivale a 32 microgramas de budesonida por dose).

Indicações²⁻⁴

- Rinite alérgica moderada a grave.
- Rinite não alérgica.

Contraindicações^{2, 3}

- Alergia grave a proteínas do leite.
- Hipersensibilidade à budesonida ou a qualquer componente do produto.

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - infecções virais (varicela, sarampo, herpes simples ocular), fúngicas (candidíase) e bacterianas (risco de exacerbação da infecção).

- tuberculose, ativa ou latente (risco de exacerbação ou reativação).
- trauma, cirurgia, infecção ou estresse (resposta suprarrenal inadequada em razão de absorção sistêmica).
- crianças (pode ocorrer redução na velocidade de crescimento, especialmente em uso prolongado ou em dose alta; acompanhar).
- cirurgia nasal (aguardar cicatrização).
- mudança de via de administração – sistêmica para nasal (pode ocorrer exacerbação dos sintomas).
- disfunção hepática (ver Apêndice C).
- lactação.
- Suspender o medicamento se não houver resposta clínica em 3 semanas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ²⁻⁴

Crianças maiores de 6 anos e adultos

Rinite alérgica moderada a grave e rinite não alérgica

- 200 microgramas (4 jatos), em cada narina, a cada 24 horas. Após alívio dos sintomas reduzir a dose para 100 microgramas (2 jatos), em cada narina, a cada 24 horas. A duração total do tratamento é de 3 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 8}

- Biodisponibilidade com administração nasal: 21% a 34%.
- Tempo para pico: 0,6 horas (0,3 a 2 horas).
- Metabolismo hepático.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3 horas.
- Excreção: renal (60%) e fecal (15,1% a 29,6%) na forma de metabólitos.

Efeitos adversos ^{2-4, 8}

- mais frequentes: ressecamento da mucosa nasal, irritação do conduto nasal.
- menos frequentes: epistaxe (8%), crostas e lesões na mucosa nasal, espirros, inflamação na garganta, letargia.
- raros: dermatite de contato, candidíase nasal e faríngea, perfuração do septo nasal, hipertensão ocular, exantema, urticária.

Observação: o uso de corticosteroide nasal ocasiona menos efeitos adversos do que quando utilizado por via inalatória ou oral. Doses elevadas ou tratamentos prolongados podem provocar efeitos adversos sistêmicos.

Interações de medicamentos ³

- As interações descritas na literatura para a budesonida referem-se à administração sistêmica deste fármaco. Para a administração nasal não há informação de interações mas, em caso de absorção sistêmica, interações farmacológicas poderiam ocorrer, especialmente com fármacos inibidores da CYP3A4 (isoenzima envolvida no metabolismo da budesonida).

Orientação aos pacientes ³

- Agitar suavemente o tubo do aerossol antes do uso inicial (8 vezes) e antes de cada aplicação. Caso permaneça 2 dias consecutivos sem usar, agitar até aparecer uma fina névoa. Caso permaneça 14 dias consecutivos sem usar, lavar o aplicador e agitar até aparecer uma fina névoa.
- O efeito do medicamento pode levar alguns dias, manter o uso regularmente. Não interromper o uso sem contatar o médico ou farmacêutico.
- Limpar as narinas antes da aplicação.
- Orientação e treinamento adequado de uso, manutenção e limpeza do aplicador nasal de budesonida devem ser dados no momento da dispensação.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar as formas aerossol a temperaturas entre 15 e 30 °C. Há risco de explosão do frasco com aerossol quando exposto a temperaturas acima de 50 °C. Manter ao abrigo da luz. Não congelar.

BUPIVACAÍNA (ver CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA + GLICOSE)

BUPROPIONA (ver CLORIDRATO DE BUPROPIONA)

CABERGOLINA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.6

Apresentação

- Comprimido 0,5 mg.

Indicações ^{2,4}

- Hiperprolactinemia.
- Inibir a lactação em mulheres HIV positivas.

Contraindicações ^{2,3}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a ergotamina e análogos.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.
- Valvulopatias cardíacas.
- História de fibrose pulmonar, pericárdica, valvar cardíaca ou retroperitoneal.

Precauções ^{2,3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática grave (pode elevar as concentrações plasmáticas de cabergolina) (ver Apêndice C).
 - tratamento prolongado (eleva o risco de desenvolvimento de efusão pleural, fibrose pulmonar e valvapatia).
- Doses iniciais superiores a 1 mg podem provocar hipotensão ortostática, especialmente em pacientes em uso de anti-hipertensivos.
- Pode aumentar o risco de hipertensão, derrame e convulsões, especialmente em grávidas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2,3,4}

Adulto

Hiperprolactinemia

- Dose inicial: 0,5 mg, por via oral, 1 vez por semana ou dividida 2 vezes por semana em dias separados, com aumento de 0,5 mg a cada 4 semanas, até obtenção de resposta terapêutica, mantida posteriormente durante 6 meses. Doses maiores que 1 mg por semana, devem ser divididas 2 vezes por semana em dias separados. Dose máxima semanal: 2 mg.

Inibir a lactação

- 1 mg, por via oral, 24 a 27 horas após o parto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3,4}

- Início da ação na 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 ^{2,3}

- Obstipação (10%), náuseas (29%), diarreia, flatulência, dor abdominal (5%), dispepsia, xerostomia.
- Vertigens (17%), cefaleia (30%), crises de calor (3%), parestesia, sonolência (5%), depressão, insônia, confusão

- Fadiga (10%)
- Astenia (9%), dores musculares (2%)
- Hipotensão ortostática (10%), edema periférico, arritmias, distúrbios valvares
- Prurido (1%), rinite, reações alérgicas cutâneas, alopecia
- Dismenorrea
- Efusão pleural, fibrose pulmonar.

Orientações às pacientes ³

- Orientar para o caso de esquecimento de uma dose: ingerir assim que a paciente lembrar. Se o horário já estiver próximo da dose seguinte, não usar a dose do horário anterior e manter a escala regular de dose. Não dobrar a dose. O esquecimento de doses deve sempre ser comunicado ao médico.
- Alertar para notificar rapidamente a suspeita de gravidez durante o tratamento.
- Orientar para a necessidade 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.
- Acompanhar constantemente a pressão arterial.

Aspecto farmacêutico ³

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 20 a 25 °C. Proteger do calor, luz direta e umidade.

CÁLCIO (ver CARBONATO DE CÁLCIO E GLICONATO DE CÁLCIO)

CALCITRIOL

Fabiana Whal Hennigen

Na Rename 2010: itens 12 e 19

Apresentação

- Cápsula 0,25 microgramas.

Indicações ^{2, 3, 8, 32}

- Hipocalcemia em hipoparatiroidismo e pseudohipoparatiroidismo.
- Hipocalcemia em pacientes sob diálise renal crônica.
- Hiperparatiroidismo secundário em pacientes com insuficiência renal crônica moderada a grave.
- Tratamento e prevenção da osteoporose (uso restrito para pacientes com insuficiência renal).

Contraindicações ^{2, 3, 4, 8, 32}

- Hipercalcemia.
- Hipersensibilidade a calcitriol.
- Hipervitaminose D.
- Calcificação metastática.

Precauções ^{2, 3, 4, 6, 32}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipoparatiroidismo e diálise (instituir rotina de monitoria de cálcio e fosfato séricos).
 - idosos com comprometimento coronário, hepático ou renal (ver Apêndice D).
 - doença hepática grave (evitar o uso de calcitriol). (ver Apêndice C).

- síndromes de má-absorção (resposta terapêutica pode ser limitada ou imprevisível).
- lactação (ver Apêndice B).
- Avaliar a quantidade de vitamina D ingerida na dieta e em suplementos alimentícios.
- Adequada resposta a calcitriol depende de adequada ingestão de cálcio na dieta.
- Iniciar tratamento com a menor dose possível (monitoria do cálcio sérico é necessário para orientar aumento da dose).
- Doses excessivas podem levar a hipercalcemia crônica, calcificação vascular generalizada, nefrocalcinose e calcificações em outros tecidos.
- Manter adequada ingestão de água.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3, 6, 8, 32}

Crianças

Hipocalcemia em hipoparatiroidismo e pseudohipoparatiroidismo

- 1 a 5 anos: dose inicial 0,25 microgramas, por via oral, a cada 24 horas, pela manhã; a dose pode ser aumentada em intervalos de 2 a 4 semanas; dose usual 0,25 a 0,75 microgramas, por via oral, a cada 24 horas.
- Maiores de 6 anos: dose inicial 0,25 microgramas, por via oral, a cada 24 horas, pela manhã; a dose pode ser aumentada em intervalos de 2 a 4 semanas; dose usual 0,5 a 2 microgramas, por via oral, a cada 24 horas.

Insuficiência renal

- Com hemodiálise: dose inicial 0,25 a 2 microgramas, por via oral, a cada 24 horas; aumento da dose deve ser feito em intervalos de 4 a 8 semanas.
- Sem hemodiálise: dose inicial 0,014 a 0,041 microgramas/kg/dia; aumento da dose deve ser feito em intervalos de 4 a 8 semanas.

Hiperparatiroidismo secundário

- Pré-diálise:
 - maiores de 3 anos: dose inicial 0,25 microgramas, por via oral, a cada 24 horas; a dose pode ser aumentada para 0,5 microgramas, por via oral, a cada 24 horas;
 - menores de 3 anos: dose inicial 0,01 a 0,015 microgramas/kg por via oral a cada 24 horas.
- Diálise: 0,25 a 2 microgramas, por via oral, a cada 24 horas.

Adultos

Hipocalcemia em hipoparatiroidismo e pseudohipoparatiroidismo

- Dose inicial 0,25 microgramas, por via oral, a cada 24 horas, pela manhã; a dose pode ser aumentada em intervalos de 2 a 4 semanas; dose usual 0,5 a 2 microgramas, por via oral, a cada 24 horas.

Hipocalcemia em pacientes sob diálise renal crônica

- Dose inicial 0,25 microgramas, por via oral, a cada 24 ou 48 horas; aumentos de 0,25 microgramas por dia podem ser feitos em intervalos de 4 a 8 semanas; dose usual 0,5 a 1 microgramas, por via oral, a cada 24 horas.

Hiperparatiroidismo secundário

- Pré-diálise: dose inicial 0,25 microgramas, por via oral, a cada 24 horas; a dose pode ser aumentada para 0,5 microgramas, por via oral, a cada 24 horas.
- Diálise: dose inicial 0,25 microgramas, por via oral, a cada 24 ou 48 horas; aumentos de 0,25 microgramas por dia podem ser feitos em intervalos de 4 a 8 semanas; dose usual 0,5 a 1 microgramas, por via oral, a cada 24 horas.

Osteoporose pós-menopausa

- 0,25 microgramas, por via oral, a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 32}

- Absorção: rápida.

- Início de ação: 2 a 6 horas
- Pico de concentração: 3 a 6 horas.
- Duração de ação: 3 a 5 dias.
- Meia-vida de eliminação: 5 a 8 horas

Efeitos adversos 2, 3, 4, 7, 32

- Hipercalcemia (33%), hipercalcúria, hipermagnesemia, hiperfosfatemia.
- Arritmia cardíaca, hipertensão, hipotensão.
- Cefaleia, irritabilidade, sonolência, psicose.
- Prurido, eritema multiforme, dermatite.
- Anorexia, fraqueza, náusea, vômito, diarreia, obstipação, xerostomia, paladar metálico, polidipsia, pancreatite.
- Calcificação tecidual, dor óssea, mialgia, distrofia.
- Conjuntivite, fotofobia.
- Nefrotoxicidade, insuficiência renal, poliúria.
- Aumento das enzimas hepáticas.
- Hipertermia.
- Diminuição da libido.

Interações de medicamentos 2, 3, 4, 5

- Diuréticos tiazídicos: aumento dos níveis séricos de cálcio resultando em hipercalcemia. Monitorar os níveis de cálcio e, se necessário, descontinuar um ou ambos os fármacos.
- Carbonato de magnésio: risco de hipermagnesemia. A administração concomitante de calcitriol e antiácidos contendo magnésio não é recomendada. Observar o paciente quanto a intoxicação por magnésio (letargia, fraqueza, hiporreflexia e hipertensão).

Orientações aos pacientes 3, 4, 8, 32

- Orientar para administrar junto das refeições para redução dos efeitos gastrointestinais.
- Orientar ao paciente em diálise para evitar o uso de antiácidos contendo magnésio.
- Orientar para não usar suplementos vitamínicos ou outras formas de vitamina D.
- 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 fazer hidratação abundante.

Aspectos farmacêuticos 3, 8, 32

- Armazenar a temperatura ambiente entre 20 e 25 °C, em recipiente fechado e protegido da luz.

ATENÇÃO: sinóníma: 1,25-dihidroxicolecalciferol, vitamina D3 ativa

CAPTOPRIL

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.4.5

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicações 3, 32

- Urgência hipertensiva.

Contraindicações 2-4, 32

- Hipersensibilidade ao captopril ou outros inibidores da ECA.
- Hipersensibilidade a sulfonamidas.

- História de angioedema

Precauções ²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso concomitante com diurético (pode causar hipotensão mesmo com a primeira dose; reduzir a dose do diurético e iniciar o captopril em dose baixa e acompanhar pressão arterial).
 - elevação das enzimas hepáticas ou ocorrência de icterícia durante o tratamento (monitorar função hepática; retirar imediatamente o captopril nesses casos).
 - doença vascular periférica; cardiomiopatia hipertrofica; estenose de artéria aórtica ou renal; angioedema intestinal, de cabeça e de pescoço; cirurgia/anestesia.
 - história de alergias (atenção, pode ocorrer angioedema mesmo com a primeira dose).
 - crianças (segurança e eficácia não estabelecidas).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D)
 - lactação (ver Apêndice B).
- Monitorar níveis de potássio, especialmente se houver insuficiência renal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C, para o primeiro trimestre; e D, para segundo e terceiro trimestres (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 32}

Adultos

- Urgência hipertensiva.
- 25 mg, por via oral. Repetir em uma hora se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 32}

- Alimentos diminuem a absorção de captopril.
- Biodisponibilidade: 70 a 75%
- Início da ação: 15 a 30 minutos.
- Pico de concentração: 30 a 90 minutos.
- Duração da ação: 6 horas.
- Metabolismo hepático (50%), metabólitos inativos.
- Meia-vida de eliminação: 1,9 horas.
- Excreção: renal (predominantemente em forma inalterada).
- Dialisável (20-50%).

Efeitos adversos ^{3, 32}

- Hipotensão (> 1%), taquicardia (1%), palpitação (1%).
- Tosse (0,5 a 2%)
- Cefaleia
- Prurido sem exantema (2%), exantema (4 a 7%), angioedema (0,1%)
- Hiperpotassemia > 5,1 mmol/L (11%)
- Proteinúria (0,7%)

Interações de medicamentos ^{3, 32}

- Allopurinol, alopurinol, azatioprina, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio podem ter a efetividade/toxicidade aumentada pelo captopril. Acompanhar sinais e sintomas específicos.
- Bupivacaína, clorpromazina, diuréticos de alça (primeira dose), diuréticos tiazídicos (primeira dose) podem aumentar o efeito do captopril. Acompanhar sinais e sintomas específicos.
- Ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não-esteroides: podem diminuir a efetividade do captopril. Acompanhar sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ³

- Alertar que alimentos reduzem a absorção.
- Alertar que pode causar tosse.
- Orientar para evitar medicamentos que aumentem o potássio sérico.

- Alertar para recorrer a atendimento médico caso surjam edema de face, transtorno para respirar ou deglutir e rouquidão.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar entre 15 e 30 °C, proteger do calor, umidade e luz direta.
- Comprimidos podem apresentar leve odor sulfuroso.
- Existe descrita formulação extemporânea para uso em criança.

CARBAMAZEPINA

Tatiana Aragão Figueiredo

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: itens 13.1 e 13.2

Apresentações

- Comprimido 200 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 3}

- Crises convulsivas parciais simples e complexas (primeira escolha) e secundariamente generalizadas.
- Convulsões tônico-clônicas generalizadas.
- Transtorno bipolar, durante a latência ou em ausência de resposta ou intolerância ao lítio.

Contraindicações ^{1, 2, 3}

- Antecedentes de mielossupressão.
- Alterações hematológicas, como agranulocitose, leucopenia e porfíria.
- Anomalias na condução atrioventricular.
- Hipersensibilidade a carbamazepina ou a antidepressivos tricíclicos.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase, concomitante ou nos últimos 14 dias.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hepatopatia, alterações hematológicas relacionadas à utilização de medicamentos, reações cutâneas, glaucoma, dependência ao álcool, diabetes melito, antecedentes de crises de ausência atípica, antecedentes de distúrbio de condução cardíaca.
 - porfíria hepática, pelo risco de crise de porfíria.
 - lactação (ver Apêndice B).
 - idosos (reduzir a dose inicial definida para adultos).
 - suspensão do tratamento (deve ser gradual para reduzir o risco de recidiva e estado de mal epilético).
- Verificar concentração plasmática até regularidade do efeito e depois uma a duas vezes ao ano. A medida deve ser realizada em jejum, antes da dose matinal.
- Hipersensibilidade cruzada com anticonvulsivantes como fenitoína e fenobarbital.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Crianças menores de 1 ano

Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas

- 100 a 200 mg, por via oral, divididos a cada 8 horas.

Crianças de 1 a 5 anos*Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas*

- 200 a 400 mg, por via oral, divididos a cada 8 horas.
- Dose inicial 10 a 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 6 horas (solução oral) ou 8 horas (comprimido), aumentada semanalmente até obter a resposta clínica desejada. Dose máxima diária: 35 mg/kg.

Crianças de 6 a 12 anos*Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas*

- Dose inicial 200 mg, por via oral, divididos a cada 6 horas (solução oral) ou 12 horas (comprimido), aumentada semanalmente em 100 mg por dia, administrado por via oral, a cada 6 a 8 horas (solução oral ou comprimido) até obter resposta clínica desejada. Dose de manutenção usual 400 a 800 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima diária: 1000 mg.

Crianças acima de 12 anos

- Dose inicial 400 mg, por via oral, divididos a cada 6 horas (solução oral) ou 12 horas (comprimido), aumentada semanalmente em 200 mg por dia, administrado por via oral, a cada 6 a 8 horas até obter resposta clínica. Dose de manutenção usual 800 a 1.000 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas para crianças até 15 anos, e até 1.200 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas para crianças acima de 15 anos.

Adultos*Convulsões parciais simples e complexas e secundariamente generalizadas*

- Dose inicial de 100 a 200 mg, por via oral, uma a duas vezes ao dia.
- Aumentar a dose conforme a resposta; dose de 5 a 9 mg/kg/dia determinam níveis efetivos.
- Dose de manutenção: 400 a 1.200 mg/dia (excepcionalmente pode ser necessária dose de 1.600 a 2.000 mg/dia), fracionada em 3 tomadas.

Transtorno bipolar

- Dose inicial 400 mg, por via oral, divididos a cada 12 horas, aumentados até controle dos sintomas. Dose de manutenção usual 400 a 600 mg, por via oral, a cada 8 a 12 horas. Dose máxima diária: 2.000 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- 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 regulares são atingidos em 2-10 dias.
- Meia-vida de eliminação: 12 a 17 horas.
- Excreção renal do metabólito (72%) e da forma ativa (menos de 3%). Parcialmente excretada nas fezes após administração oral (28%).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Náuseas e vômitos (acima de 10%), diarreia (1 a 10%).
- Sonolência, vertigens, cefaleia, ataxia, diplopia, nistagmo, confusão, tremor, prejuízo cognitivo (acima de 10%).
- Hipertermia e síndrome neuroléptica maligna (abaixo de 1%).
- Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise 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 hormônio antidiurético (1% a 10%).
- Discrasias sanguíneas, anemia aplástica e agranulocitose, hepatotoxicidade, anormalidades cardíacas, insuficiência renal aguda, hipersensibilidade pulmonar aguda, neurite periférica, hipotireoidismo, porfiria, ganho de peso, pancreatite, visão turva, retinopatia, osteomalácia (todos abaixo de 1%).

- Artralgia, febre, linfonodomegalia, discinesias, paraestesia, depressão, impotência, infertilidade masculina, ginecomastia, galactorreia, psicose, fotossensibilidade, angioedema (frequência desconhecida).

Interações de medicamentos ^{3, 37}

- Amoxapina, amitriptilina: têm sua concentração plasmática reduzida. Verificar adequada resposta clínica aos fármacos, sinais de toxicidade da carbamazepina e níveis séricos de ambos os agentes; ajustar doses quando necessário.
- Aripiprazol: tem sua concentração plasmática reduzida. Aumentar a dose do aripiprazol.
- Clozapina: aumento do risco de supressão da medula óssea, tremores no pulso (asteríxis) ou redução dos níveis séricos de clozapina. Acompanhar resposta clínica ao uso da clozapina e o aparecimento de agranulocitose. Considerar redução de dose tanto da clozapina como da carbamazepina.
- Delavirdina: tem seu nível sérico reduzido. O uso concomitante não é recomendado.
- Doxepina: tem sua efetividade reduzida e ocorre aumento da toxicidade da carbamazepina (diplopia, visão turva, tonturas, tremores). Acompanhar resposta clínica à doxepina e sinais de toxicidade da carbamazepina. Pode ser necessário ajuste de doses.
- Efavirenz: redução das concentrações plasmáticas do efavirenz e/ou da carbamazepina. Considerar opção anticonvulsivante para pacientes que receberam efavirenz, uma vez que não há recomendação de ajuste de dose para este caso.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): alteração nas concentrações plasmáticas da carbamazepina. Usar dose consistente de erva-de-são-joão de produto confiável com concentrações consistentes. Acompanhar concentrações de carbamazepina se o paciente informar perda do controle das convulsões ao utilizar erva-de-são-joão concomitante. Interrupção do uso da erva-de-são-joão exige monitoria de níveis e sintomas de toxicidade da carbamazepina (sonolência, ataxia, fala arrastada, nistagmo, reações distônicas, alucinações e vômito).
- Felbamato: redução da eficácia da carbamazepina ou do felbamato. Acompanhar as concentrações séricas de carbamazepina
- Fenitoína, fosfenitoína: aumento das concentrações de fenitoína e redução das concentrações de carbamazepina. Medir níveis séricos tanto da fenitoína como da carbamazepina após o início ou a interrupção de um ou de outro agente, com o adequado ajuste posológico. Verificar níveis séricos após ajustes de dose e periodicamente.
- Fluconazol, flunarizina, macrolídeos, propoxifeno, vigabatrina: aumento do risco de toxicidade por carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômitos, apneia, convulsões, coma). Verificar concentrações séricas de carbamazepina, sinais de toxicidade e ajustar a dose caso seja necessário uso concomitante.
- Haloperidol: redução da eficácia do haloperidol. Recomenda-se observação dos pacientes para verificar adequada resposta clínica ao haloperidol. Pode ser necessário um aumento de dose do haloperidol.
- Irinotecano: tem sua eficácia reduzida, em razão do aumento do metabolismo pela carbamazepina. Considerar a substituição por anticonvulsivante que não seja indutor enzimático. Iniciar substituição por 2 semanas antes da utilização do irinotecano.
- Lapatinibe: redução das concentrações plasmáticas de lapatinibe, pelo aumento do metabolismo pela carbamazepina. Verificar as concentrações séricas de lapatinibe e considerar aumento da dose.

- Lopinavir, ritonavir: redução da ação do lopinavir e aumento nos níveis e toxicidade da carbamazepina. Uso concomitante a lopinavir/ritonavir pode induzir o metabolismo do lopinavir. Coadministração a lopinavir/ritonavir pode resultar em aumento nos níveis e toxicidade da carbamazepina. Se necessário uso concomitante, reduzir dose de carbamazepina em 25-50% e acompanhar o paciente quanto a níveis de carbamazepina 3-5 dias antes de iniciar inibidor de protease.
- Midazolam: tem sua eficácia reduzida. Pode ser necessário aumento da dose de midazolam para obtenção de resposta hipnótica.
- Nefazodona: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia da nefazodona e de seu metabólito ativo. Aumento do risco de toxicidade pela carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômitos, apneia, convulsões, coma). O uso concomitante é contraindicado.
- Oxcarbazepina: tem sua concentração plasmática reduzida por aumento do metabolismo pela carbamazepina. Acompanhar os pacientes para adequada resposta clínica à oxcarbazepina.
- Sertralina: aumento do risco de toxicidade (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômitos, apneia, convulsões, coma). Por causa do aumento em potência dos níveis de carbamazepina, os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a qualquer sinal de toxicidade. Medir níveis séricos de carbamazepina em 2-3 semanas após início da associação ou descontinuação da sertralina, podendo ser necessário ajuste de dose. Pode ocorrer perda de eficácia da sertralina.
- Tramadol: redução da eficácia tramadol e aumento do risco de convulsões, pelo aumento do metabolismo pela carbamazepina. O uso concomitante não é recomendado.
- Vécurnônio: tem a duração da ação reduzida, em razão do aumento de sua depuração endógena pela carbamazepina. Observar o paciente quanto a adequada resposta clínica ao bloqueador neuromuscular. Pode ser necessária a administração de doses menores de vecurnônio ou em intervalos maiores.

Orientações aos pacientes ^{1, 2}

- Orientar a procura de serviço de saúde na ocorrência de febre, dor de garganta, erupções cutâneas, úlceras bucais, hematoma ou hemorragia.
- Orientar quanto 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.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob 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 solução oral 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 realizados hemograma (especialmente plaquetas e reticulócitos), ferro plasmático e testes de função hepática. Este medicamento possui um número elevado de interações de medicamentos: avaliar em particular cada uma.

CARBIDOPA (ver LEVODOPA + CARBIDOPA)

CARBONATO DE CÁLCIO

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: item 11

Apresentação

- Comprimido 1.250 mg (equivalente a 500 mg Ca^{2+}).

Indicações ^{2, 3, 4, 8, 33}

- Tratamento e prevenção de deficiência de cálcio.
- Tratamento de hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal avançada ou associada a hiperparatireoidismo.
- Prevenção de pré-eclampsia com risco elevado de hipertensão e ingestão pobre em cálcio.

Contraindicações ^{2, 3, 8, 33}

- Hipercalcemia.
- Cálculo renal.
- Hipofosfatemia.
- Hiper calciúria.

Precauções ^{2-4, 6, 8, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - acloridria ou hipocloridria, comum em idosos (a absorção de carbonato de cálcio pode ser reduzida; administrar junto das refeições ou considerar o uso de outro sal de cálcio).
 - hipoparatiroidismo tratado por período prolongado, junto de altas doses de vitamina D (podem ocorrer hipercalcemia e hiper calciúria).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D), sarcoidose e história de nefrolitíase.
- A administração é seguida por aumento da secreção ácida gástrica em até 2 horas da administração.

Esquemas de administração ^{2-4, 8, 33, 38}

- Observação: os esquemas de administração estão baseados em dose de cálcio elementar.

Neonatos

Tratamento e prevenção da deficiência de cálcio

- 50 a 150 mg/kg, por via oral, divididas a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 1 g.

Crianças

Tratamento e prevenção da deficiência de cálcio

- 45 a 65 mg/kg, por via oral, divididas a cada 6 horas.

Tratamento de hiperfosfatemia associada a doença renal crônica ou hiperparatireoidismo secundário

- 1 mês a 1 ano: 120 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas, antes ou durante as refeições, ajustadas se necessário.
- 1 a 6 anos: 300 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas, antes ou durante as refeições, ajustadas se necessário.
- 6 a 12 anos: 600 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas, antes ou durante as refeições, ajustadas se necessário.
- 12 a 18 anos: 1,25 g, por via oral, a cada 6 ou 8 horas, antes ou durante as refeições, ajustadas se necessário.

Adultos

Tratamento e prevenção da deficiência de cálcio

- 1 a 2 g/dia, por via oral, dividido a cada 6 a 8 horas, junto de refeições.

Tratamento de hiperfosfatemia associada a doença renal crônica ou hiperparatireoidismo secundário

- 2,5 g, por via oral, em doses divididas, aumentado até 17 g/dia, em doses divididas, se necessário.

Prevenção de pré-eclampsia

- 1,0 a 2,0g, em doses divididas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 33}

- Absorvido no intestino delgado, dependendo da presença de vitamina D, pH no lúmen, idade, dose e presença ou ausência de alimentos. Alimentos podem aumentar a absorção do cálcio. A absorção é mínima a menos que doses altas e por tempo prolongado sejam administradas. Cálcio é absorvido na forma solúvel, ionizada. A solubilidade é aumentada em ambiente ácido.

Efeitos adversos ^{2-4, 7-9}

- com frequência entre 1% e 10%:
 - Hipercalcemia, hipofosfatemia.
 - Cefaleia.
 - Obstipação, efeito laxativo, hipersecreção gástrica e rebote ácido (doses altas ou uso prolongado), náusea, vômito, dor abdominal, flatulência, anorexia e xerostomia
 - Síndrome do leite alcalino com doses altas ou por tempo prolongado (cefaleia, náusea, irritabilidade, fraqueza, alcalose, hipercalcemia, insuficiência renal).
 - Calculose urinária.

Interações de medicamentos ^{3, 4, 5}

- Amprenavir: pode haver redução da eficácia do antiviral. Separar a administração em pelo menos uma hora.
- Dasatinibe: redução da exposição ao dasatinibe e da sua concentração plasmática. Evitar o uso concomitante ou administrar o carbonato de cálcio duas horas antes ou após o dasatinibe.
- Digoxina: aumento do risco de toxicidade (arritmia e colapso cardiovascular). A administração concomitante não é recomendada.
- Erlotinibe: redução da absorção do erlotinibe. Separar a administração por algumas horas.
- Fosfatos orais: redução da absorção do fosfato. Separar a administração em pelo menos uma hora.
- Hidroclorotiazida/clorotiazida: aumento do efeito do diurético tiazídico. Risco de síndrome do leite alcalino. Evitar a ingestão excessiva de cálcio (antiácidos, laticínios). Verificar o cálcio sérico e/ou a função da paratireoide.
- Itraconazol: redução da sua eficácia. Administrar o produto contendo cálcio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após o itraconazol.
- Lansoprazol: redução da biodisponibilidade do lansoprazol. Administrar pelo menos uma hora após o carbonato de cálcio.
- Levotiroxina: redução da absorção da levotiroxina. Separar a administração em pelo menos 4 horas. Acompanhar os níveis séricos do hormônio estimulante da tireoide.
- Poliestirenosulfonato de sódio: risco de alcalose metabólica. Separar a administração tanto quanto possível. Considerar a administração do poliestirenosulfonato por via retal. Reconhecer manifestação de alcalose.
- Propranolol: redução da biodisponibilidade do propranolol. Separar a administração tanto quanto possível. Avaliar a eficácia do propranolol.
- Quinolonas (como ciprofloxacino): redução da sua eficácia. Evitar a administração concomitante. Administrar a quinolona pelo menos 2 horas antes ou após o produto que contenha cálcio. Avaliar a eficácia antibiótica.
- Tetraciclina: redução da sua eficácia. A administração concomitante não é recomendada. Separar a administração em pelo menos 3 a 4 horas. Verificar a eficácia antibiótica.

- Ticlopidina: redução da sua eficácia. A administração concomitante não é recomendada. Administrar a ticlopidina pelo menos 1 a 2 horas antes do carbonato de cálcio.
- Tipranavir: redução da sua eficácia. Administrar uma hora antes ou duas horas após o carbonato de cálcio.
- Zalcitabina: redução da sua eficácia. Separar a administração tanto quanto possível.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 8, 33}

- Orientar para a administração com refeições.
- 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 evitar uso concomitante de alimentos ricos em fibras, álcool, fumo ou cafeína.

Aspectos farmacêuticos ³

- Estocar sob temperatura entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado.

CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2008: item 19

Apresentação

- Comprimido 500 mg de carbonato de cálcio + 400 UI de colecalciferol

Indicações ²⁻⁴

- Tratamento e prevenção de osteoporose.
- Prevenção de fraturas não-vertebrais em idosos com baixa ingestão de cálcio.

Contraindicações ²⁻⁴

- Hipersensibilidade ao colecalciferol, ergocalciferol ou a metabólitos da vitamina D, como calcitriol.
- Hipercalcemia.
- Hipervitaminose D.
- Calcificação metastática.
- Ver demais contraindicações na monografia do carbonato de cálcio.

Precauções ²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - arteriosclerose e condições cardíacas (exacerbação em potência relacionada aos efeitos hipercalcêmicos persistentes durante o uso terapêutico).
 - uso concomitante de produtos contendo cálcio, outras preparações contendo vitamina D ou seus análogos ou diuréticos tiazídicos (pode aumentar o risco de hipercalcemia).
 - hiperlipidemia (aumento em potência dos níveis de LDL).
 - hiperfosfatemia (risco de calcificação metastática; tornar normais os níveis de fosfato antes do início da terapia).
 - hepatopatia (ver apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - sarcoidose e outras doenças granulomatosas (aumento em potência da sensibilidade ao colecalciferol).
 - doses diárias de colecalciferol acima de 400 UI, por períodos prolongados (fazer monitoria de cálcio sérico e urinário; cálcio sérico deve ser mantido entre 9 e 10 mg/dL).
 - idosos (maior risco de deficiência de vitamina D, especialmente durante o inverno ou em indivíduos institucionalizados).

- lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): não classificado (ver apêndice A)
- Ver demais precauções na monografia do carbonato de cálcio

Esquemas de administração ^{2-4, 39}

Tratamento e prevenção da osteoporose

- 1 comprimido, por via oral, a cada 12 horas durante as refeições.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Boa absorção após administração oral. A absorção é reduzida na presença de disfunção hepática ou biliar ou síndromes de má-absorção.
- Requer hidroxilação via renal para ser ativada, formando o metabólito 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol).
- Apresenta início de ação lento e duração prolongada.
- Início de resposta: 10 a 14 dias (deficiência de vitamina D).
- Duração de ação: até 6 meses, após múltiplas doses. Vitamina D é armazenada no fígado e tecido adiposo, prolongando os efeitos hipercalcêmicos.
- Meia-vida de eliminação: 19 a 48 horas.
- Ver demais aspectos farmacocinético na monografia do carbonato de cálcio

Efeitos adversos ^{2-4, 7, 33}

- Os efeitos adversos da sobredose de vitamina D incluem anorexia, cansaço, náusea e vômito, diarreia ou obstipação, perda de peso, noctúria, polidipsia, poliúria, transpiração, cefaleia, vertigem, alterações mentais e aumento da concentração de cálcio e fosfato no plasma e na urina.
- Manifestações crônicas incluem proteinúria e disfunção renal; calcificação tecidual (nefrolitíase e nefrocalcinose); hipertensão e possivelmente arritmias; piora dos sintomas gastrintestinais; pancreatite; e psicose.
- Efeitos dislipidêmicos, caracterizados por redução dos níveis de HDL e aumento dos de LDL.
- Ver demais reações adversas na monografia do carbonato de cálcio

Interações de medicamentos ³

- Cimetidina: redução da concentração sistêmica do colecalciferol. Considerar suplemento de vitamina D. Acompanhar o paciente quanto a reações adversas relacionadas a deficiência de vitamina D, incluindo sinais e sintomas de hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário.
- Ver demais interações na monografia do carbonato de cálcio.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Orientar ao paciente que a dose diária recomendada de vitamina D em adultos pode ser obtida pela exposição à luz solar e por dieta.
- Orientar para administrar junto de refeições ou com leite.
- Ver demais orientações na monografia do carbonato de cálcio

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar sob temperatura entre 2 e 8 °C, em recipiente bem fechado. Proteger da luz.

ATENÇÃO: colecalciferol = vitamina D3.

CARBONATO DE LÍTIO

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 13.2

Apresentação

- Comprimido 300 mg.

Indicações ¹⁻⁴

- Tratamento da mania.
- Profilaxia da mania no transtorno bipolar (prevenção de recidivas).

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade ao lítio.
- Insuficiência renal (ver Apêndice D), insuficiência cardíaca e pacientes muito enfraquecidos.
- Desidratação e depleção de sódio.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - ocorrência de diarreia, vômito e infecção intercorrente, especialmente se estiver associada à sudorese intensa (reduzir a dose ou interromper o uso).
 - quatro ou mais episódios de doença bipolar por ano (cicladores rápidos) e em obesos (profilaxia com lítio pode falhar).
 - idosos (administrar doses mais baixas e manter maior vigilância em virtude da função renal diminuída).
 - crianças com menos de 12 anos de idade (eficácia e segurança não foram determinadas).
 - psoríase (risco de exacerbação), miastenia grave e submetidos a cirurgias.
 - lactação (ver Apêndice B).
- Os efeitos relacionam-se às concentrações séricas, sendo indispensável a monitoria.
- A capacidade de tolerar o lítio é maior durante a fase aguda, decaindo com a diminuição dos sintomas.
- Toxicidade pode ocorrer mesmo com litemia normal, se houver fatores de descompensação da homeostasia orgânica.
- Fazer monitoria de níveis séricos de lítio, para atingir e manter concentração sérica entre 0,4 a 1 mEq/L, com retirada de sangue entre 8 e 12 horas após a dose precedente:
 - 4 dias após início do tratamento.
 - semanalmente, até que haja controle.
 - pelo menos a cada 3 meses, após controle.
- Evitar retirada abrupta.
- Cerca de 20 a 30% dos pacientes são refratários ao tratamento.
- Acompanhar função renal (depuração de creatinina endógena) (ver Apêndice D) e função tireoidiana a cada 6-12 meses em esquemas que obtiveram controle.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

- As doses são inicialmente divididas ao longo do dia, mas prefere-se a administração única diária quando a concentração sérica do lítio está sob controle.

Adultos

Tratamento da mania aguda

- 600 a 1800 mg, por via oral, divididos a cada 6 a 8 horas.

Tratamento profilático da mania em doença bipolar

- 600 a 1200 mg, por via oral, divididos a cada 12 a 24 horas.

Idosos

Tratamento da mania aguda

- Dose inicial 300 a 600 mg, por via oral, divididos a cada 12 ou 24 horas, aumentado semanalmente em 300 mg, até a dose capaz de fazer cessar os sintomas. Raramente são necessários mais de 900 a 1.200 mg por dia.

Tratamento profilático da mania em doença bipolar

- 300 a 900 mg, por via oral, divididos a cada 12 ou 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Rápida absorção; completa em 6 a 8 horas.
- Pico de concentração plasmática: 0,5 a 2 horas.
- Concentração plasmática terapêutica para controle do distúrbio bipolar: 0,4 a 1 mEq/L, excepcionalmente em casos agudos até 1,5 mEq/L. Acima de 1,5 mEq/L podem ocorrer efeitos tóxicos.
- 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 alta concentração sérica do lítio.
- Eletrocardiograma (ECG) anormal, arritmia, hipotensão, edema, bradicardia, síncope, bradiarritmia (grave), arritmia cardíaca, hipotensão, disfunção do nodo sinusal.
- Diarreia, náusea (branda), vômito, xerostomia.
- Irritabilidade muscular, fraqueza muscular, miastenia grave.
- Tremor fino, hiperreflexia, reflexo tendinoso profundo, sonolência, vertigem, confusão, fadiga, letargia, cefaleia, ataxia, disartria, coma, pseudotumor cerebral, aumento da pressão intracraniana, papiledema, convulsões.
- Escotoma transitório, visão turva, nistagmo.
- Insuficiência renal, albuminúria, glicosúria, oligúria, poliúria, polidipsia, incontinência urinária.
- Leucocitose, trombocitose.
- Hipo e hipertireoidismo, bócio atóxico, hiperglicemia, diabetes insípido (sinal de toxicidade grave), aumento da concentração do hormônio antidiurético.
- Disfunção sexual

Interações de medicamentos ³

- Antagonistas da angiotensina II (candesartana cilexetila, losartana, telmisartana, valsartana): aumento das concentrações e da toxicidade do lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão). Verificar concentrações e sinais de toxicidade pelo lítio.
- Antagonistas da dopamina: fraqueza, discinesia, sintomas extrapiramidais, encefalopatia e dano cerebral. Recomenda-se monitoria cuidadosa dos pacientes quanto a sintomas extrapiramidais, especialmente se altas doses de antagonistas da dopamina são administradas. Níveis plasmáticos de lítio devem ser periodicamente avaliados.
- Anti-inflamatórios não-esteroides (como ácido mefenâmico, cetoprofeno, ceterolaco, diclofenaco, piroxicam, valdecoxibe): aumento das concentrações de lítio, levando a toxicidade. Durante o uso concomitante desses medicamentos, o paciente deve ser observado quanto ao aparecimento de efeitos tóxicos do lítio e deve-se intensificar a monitoria da concentração plasmática de lítio.
- Calcitonina: redução das concentrações de lítio, com perda da sua eficácia.
- Carbamazepina: risco de neurotoxicidade aditiva.
- Diltiazem: risco aumentado de neurotoxicidade e psicose. Observar o surgimento de efeitos neurotóxicos. Deve-se fazer monitoria da concentração sérica de lítio.
- Dipirona, mazindol e metronidazol: risco de aumento das concentrações de lítio, levando à toxicidade.

- Diuréticos tiazídicos (como bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, polítiazida) e de alça (exemplo, furosemida): aumento das concentrações e da toxicidade do lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão). Verificar concentrações e sinais de toxicidade pelo lítio. Fazer monitoria das concentrações de lítio nos primeiros 5 a 7 dias após a introdução ou descontinuação do diurético e na sequência do tratamento; pode ser necessário reduzir a dose do lítio durante a terapia concomitante.
- Fenelzina e outros inibidores não-seletivos da MAO: aumento do risco de hiperpirexia maligna. Evitar o uso concomitante. Esperar 2 semanas após a descontinuação do inibidor da MAO para introduzir o lítio.
- Inibidores da ECA (alacepril, benazepril, cilazapril, espirapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, trandolapril, zofenopril): aumento das concentrações de lítio, levando a toxicidade e/ou nefrotoxicidade. Recomenda-se avaliar a concentração plasmática de lítio durante o tratamento concomitante e atentar para o surgimento dos efeitos tóxicos do lítio. Pode ser necessária diminuição da dose de lítio.
- Inibidores seletivos de recaptação de serotonina: o uso com lítio pode resultar em aumento das concentrações de lítio e/ou síndrome serotoninérgica. Avaliar concentrações de lítio e observar pacientes quanto a sinais e sintomas, como alterações neuromusculares e de estado mental (inclusive delírio).
- Ioimbina: aumento do risco de mania.
- Linezolid e sibutramina: aumento do risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, alterações no estado mental). Evitar coadministração com lítio.
- Suxametônio: prolongamento do bloqueio neuromuscular.
- Verapamil: perda do controle da mania, neurotoxicidade e bradicardia. Verificar cuidadosamente os níveis séricos de lítio. Os pacientes devem ser observados quanto ao surgimento de sinais de mania ou psicose, assim como sintomas de neurotoxicidade como ataxia, tremores, zumbidos, náusea, vômito ou diarreia.

Orientações aos pacientes ¹⁻³

- Alertar para manter adequada ingestão de líquidos durante o uso do medicamento.
- Orientar que os comprimidos devem ser ingeridos com muito líquido, a fim de garantir trânsito intestinal.
- Orientar que os comprimidos devem ser ingeridos logo após as refeições para propiciar aumento na absorção.
- Alertar para a necessidade de suplemento 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 o aparecimento de sintomas de hipotireoidismo, como sensação de frio e letargia (é maior o risco em mulheres).
- Alertar para evitar a realização de atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Em caso de esquecimento de uma dose, não tomar duas doses juntas.
- Não se deve escolher outra formulação ou preparação do medicamento sem conhecimento do médico.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob temperaturas inferiores entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.

ATENÇÃO: a biodisponibilidade de lítio pode mudar segundo a formulação farmacêutica.

CARBOPLATINA

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 6.1.5

Apresentações

- Solução injetável 10 mg/mL

Indicações^{3, 4}

- Câncer de ovário avançado (tratamento inicial em combinação com outros quimioterápicos).
- Câncer de ovário avançado (tratamento paliativo de doença recorrente, incluindo pacientes previamente tratados com cisplatina).
- Carcinoma pulmonar de não-pequenas células metastático.
- Carcinoma pulmonar de pequenas células avançado.

Contraindicações³

- Hipersensibilidade a cisplatina/platina ou manitol.
- Mielossupressão ou hemorragia significativa.

Precauções^{2, 3}

- Risco de leucemia secundária à cisplatina.
- Idosos e indivíduos previamente tratados com cisplatina (maior risco para neuropatia periférica induzida por carboplatina).
- Tratamento prévio com aminoglicosídeos (maior risco de nefrotoxicidade).
- Evitar extravasamento durante a administração.
- Requer hidratação intravenosa intensiva.
- Agulha ou outro material que contenha alumínio (não utilizar; o alumínio reage com carboplatina e forma um precipitado inativo).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração³

Adultos

Câncer de ovário avançado (tratamento inicial em combinação com outros agentes quimioterápicos)

- Administrar 300 mg/m², por via intravenosa, no dia 1, a cada 4 semanas, durante 6 ciclos, em combinação com a ciclofosfamida 600 mg/m² no dia 1 dia, a cada 4 semanas, durante 6 ciclos; As doses subsequentes de carboplatina pós-tratamento devem ser ajustadas de acordo com a contagem de plaquetas e neutrófilos; A dose (em mg) de carboplatina pode ainda ser calculada, de acordo com a fórmula de Calvert, pelo produto da Área sob a Curva (mg/mL/minuto) e o Índice de Filtração Glomerular (mL/minuto) somada a 25; nas siglas em inglês, area under curve e glomerular filtration rate – D = AUC x (IFG + 25).

Câncer de ovário avançado (tratamento paliativo da doença recorrente, incluindo pacientes previamente tratados com cisplatina)

- Administrar 360 mg/m², por via intravenosa, no dia 1 a cada 4 semanas ou dose baseada na fórmula de Calvert, com alvo de Área sob a Curva (AUC) de 4-6 mg/mL/min.

Carcinoma pulmonar de não-pequenas células.

- Administrar por via intravenosa, AUC-alvo de 6 mg/mL/min, em combinação com 200 mg/m² de paclitaxel e 15 mg/kg de bevacizumabe a cada 3 semanas por 6 ciclos; continuar bevacizumabe até progressão da doença.

Carcinoma pulmonar de pequenas células avançado metastático.

- Como monoterapia, administrar 250 a 450 mg/m², por via intravenosa, a cada 4 semanas
- Administrar 300 mg/m², por via intravenosa, em combinação com 50 mg/m² de epirrubicina, no dia 1, e 100 mg/m² de etoposídeo nos dias 1 a 3; repetir a cada 4 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- A carboplatina é degradada em platina no organismo
- A platina não se distribui adequadamente no tecido adiposo e nervoso
- De 60 a 80% da platina é eliminada pelos rins
- Meia-vida de eliminação total da platina do plasma após administração intraperitoneal da carboplatina é de 6,7 a 7,7 dias
- O fármaco é removido eficientemente por hemodiálise

Efeitos adversos ^{2-4, 9}

- Náuseas e vômitos
- Colite neutropênica
- Anemia; leucopenia (15%), em pacientes com pré-tratado de câncer de ovário (26%); neutropenia (16%), em pacientes com pré-tratamento de câncer de ovário (21%)
- Desequilíbrio eletrolítico
- Mielossupressão
- Reações de hipersensibilidade (2% a 9,2%).
- Neuropatia periférica
- Distúrbios visuais (raro)

Interações de medicamentos ³

- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrá-la depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Topotecano: pode resultar em mielossupressão. Evitar o uso concomitante ou em sequência.
- Fenitoína: pode resultar na redução da efetividade da fenitoína; determinar os níveis plasmáticos da fenitoína e ajustar a dose se necessário, durante e após o tratamento com carboplatina.
- Varfarina: pode resultar na redução da efetividade da varfarina com risco aumentado de hemorragias. Verificar tempo de protrombina e ajustar a dose se necessário.

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 9}

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar: história prévia de hipersensibilidade a carboplatina, manitol e produtos de platina, gravidez e lactação, doenças renais, problemas auditivos, infecções.
- Utilizar métodos contraceptivos efetivos enquanto fazer uso de carboplatina. Em casos da ocorrência de gravidez, informar seu médico.
- Evitar vacinas a não ser que aprovadas pelo médico.
- Informar ao médico se ocorrer sangramento incomum.
- Cuidado ao escovar os dentes, passar fio ou palito nos dentes.
- Não tocar os olhos ou o interior do nariz a não ser que esteja com as mãos limpas.
- Cuidado para não se cortar com barbeador ou cortador de unhas.

- Evitar esportes de contato ou outras situações as quais pode ocorrer sangramento ou lesão.
- Evitar pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido vacina oral contra poliomielite.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar os frascos de carboplatina sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, proteger da luz.
- Observar orientação específica do produto quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Carboplatina em solução, quando preparada de acordo com as instruções, apresenta estabilidade por 8 horas sob temperatura ambiente (25°C) e tem pH de 5 a 7. Soluções devem ser descartadas após 8 horas, pois não existe qualquer conservante antibacteriano na formulação.
- Carboplatina pode ser diluída com água para injeção, ou solução injetável de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%. A concentração final após diluição deve ser de 10 mg/mL.
- Cerca de 5% da concentração inicial do fármaco é perdida durante 24 horas quando a solução for diluída em cloreto de sódio 0,9% e sob controle a 25 °C, portanto, uma solução para infusão contínua por períodos superiores a 24 horas não deve ser preparada com solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- A carboplatina reage com alumínio formando precipitado, assim, agulhas, seringas, cateteres ou equipos contendo alumínio não devem ser utilizados para administrar carboplatina.
- Carboplatina é incompatível com soluções de fluoruracila, mesna, bicarbonato de sódio, anfotericina B, cloridrato de clorpromazina, diazepam, tiopental sódico, cloridrato de procainamida, fenitoína sódica, lansoprazol, folinato de cálcio.

ATENÇÃO: mielossupressão grave relacionada à dose, resultando em infecção ou sangramento. Anemia secundária ao acúmulo de doses pode requerer transfusão sanguínea. Considerar, em potência, a ocorrência de reações anafiláticas

CARVÃO VEGETAL ATIVADO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 8.1

Apresentação

- Pó para uso oral.

Indicações

- Antídoto inespecífico usado em intoxicações exógenas agudas por: acetilcisteína, fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, ácido mefenâmico, indometacina, ácido valproico, iodetos, anfetaminas, ipeca, antidepressivos tricíclicos, antimônio, cloreto de mercúrio, arsênio, 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, sulfonamidas, fenitoína, teofilina, fenol e tetraciclina.

Contraindicações ^{1-3, 9}

- Intoxicação por hidrocarbonetos.
- Intoxicação por substâncias corrosivas.

- Íleo paralítico.
- Perfuração gastrointestinal.
- Obstrução intestinal.
- Cirurgia recente.
- Risco de hemorragia gastrointestinal.

Precauções ^{1-4, 9, 37}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diminuição do grau de consciência (risco de aspiração; recomenda-se intubação nasogástrica).
- Gravidez e lactação (falta de prova de segurança).
- Carvão ativado não é efetivo em intoxicações por álcool, DDT, cianetos, ferro, lítio, potássio, ácido bórico, carbamatos, bases e ácidos fortes.
- Não há prova quanto à efetividade de doses repetidas.

Esquemas de administração ^{1-4, 9}

Crianças

Intoxicação exógena como antídoto inespecífico

- 1g/kg, ou até 50 g, por sonda nasogástrica, administrado até 1 hora ou o mais breve possível após a intoxicação.

Adultos

Intoxicação exógena como antídoto inespecífico

- 1 a 2 g/kg, ou até 50 a 100 g, por sonda nasogástrica, administrado até 1 hora ou o mais breve possível após a intoxicação.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- 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, 3, 4, 9}

- Mais frequentes: fezes enegrecidas, vômitos, obstipação.
- Menos frequentes: aspiração de partículas de carvão, causando lesão pulmonar.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Em razão de possibilidade de redução da absorção gastrointestinal durante o tratamento com carvão vegetal ativado, recomenda-se que medicamentos de uso contínuo sejam administrados por via parenteral.
- Laxantes: associação pode ocasionar hipopotassemia, hipernatremia, hipermagnesemia e acidose metabólica.

Orientações ao paciente ^{2-4, 28}

- Alertar para a frequência do aparecimento de fezes enegrecidas.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 28}

- 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. O 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, de 15 a 30 °C, podem ser armazenadas por até 1 ano.

ATENÇÃO: restringir o uso repetido a substâncias que diminuem o esvaziamento gástrico: carbamazepina, dapsona, quinina, fenobarbital, amitriptilina, dextropropoxifeno, digoxina, disopiramida, nadolol, fenilbutazona, fenitoína, piroxicam, sotalol e teofilina. ^{1, 3, 4}

CARVEDILOL

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.1

Apresentação

- Comprimido 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg.

Indicação ^{3, 33}

- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Contraindicações ^{2-4, 33}

- Hipersensibilidade ao carvedilol ou a outros betabloqueadores.
- Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau.
- Bradicardia grave.
- Asma brônquica ou broncoespasmo.
- Choque cardiogênico.
- Insuficiência cardíaca descompensada e necessitando de terapia inotrópica intravenosa.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Síndrome do nó sinusal.

Precauções ^{2-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - retirada do medicamento (deve ser gradual, principalmente em pacientes com doença da artéria coronária; retirada abrupta pode exacerbar angina e pode desencadear enfarte do miocárdio e arritmia ventricular).
 - história de reação anafilática a vários alérgenos (pode aumentar a reatividade e diminuir a resposta à epinefrina).
 - bradicardia – abaixo de 55 batimentos por minuto (reduzir dose, se necessário).
 - diabetes melito (o carvedilol pode mascarar sintoma de hipoglicemia, como a taquicardia, e pode piorar a hiperglicemia em pacientes com ICC).
 - doença cardíaca isquêmica, doença vascular difusa, insuficiência renal e hipotensão (pressão sistólica abaixo 100 mmHg) pode piorar função renal de paciente com ICC (reduzir dose ou interromper o uso).
 - feocromocitoma.
 - tireotoxicose (o carvedilol pode mascarar sinais de hipertireoidismo).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C e D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 33}

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva

- Dose inicial: 3,125 mg, por via oral, a cada 12 horas, com alimentos. Dobrar a dose a cada 2 semanas até a maior dose tolerada. Dose máxima diária: 50 mg para pacientes com menos de 85 kg e 100 mg com mais de 85 kg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Biodisponibilidade: 25 a 35%
- Início da ação: 1 hora (em hipertensão)
- Pico de concentração: 1 a 1,5 horas.
- Duração da ação: 24 horas (em hipertensão)

- Metabolismo hepático, extenso (reações de fase I e II). Há extenso metabolismo de primeira passagem. Metabolitos ativos.
- Meia-vida de eliminação: 6 a 10 horas.
- Excreção: 16% renal, 60% fezes.
- Dialisável: não.

Efeitos adversos 2-4, 33

- Hipotensão (2 a 20%), angina (2 a 6%), bloqueio atrioventricular (1 a 3%), bradiarritmia (2 a 10%), edema (5%), edema periférico (1 a 7%), palpitação (1 a 3%), síncope (0,1 a 4%).
- Prurido sem exantema (até 1%), exantema (até 1%).
- Diabetes (até 3%), hipoglicemia (até 3%), hiperglicemia (5 a 12%), hipercolesterolemia (até 4%), hiperpotassemia (até 1%), ganho de peso (10 a 12%).
- Diarreia (1 a 12%), náusea (4 a 9%), vômito (1 a 6%)
- Trombocitopenia (até 3%)
- Artralgia (1 a 6%)
- Astenia (7 a 11%), tontura (6 a 33%), cefaleia (5 a 8%)
- Visão anormal (5%)
- Fadiga (24%)
- Aumento sérico da ureia nitrogenada (6%)
- Disfunção erétil (13%), impotência (até 3%),
- Tosse (5 a 8%), crepitações respiratórias (4%)

Interações de medicamentos 3, 33

- Amiodarona, bloqueadores de canal de cálcio diidropiridínicos, cimetidina, diltiazem, fentanila, mebefradil, verapamil: podem aumentar o efeito hipotensor, bradicardizante do carvedilol e risco de parada cardíaca. Acompanhar a função cardíaca, particularmente em pacientes predispostos à insuficiência cardíaca. Pode ser necessário ajuste de dose.
- Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos (na primeira dose), digoxina: podem ter seu efeito aumentado pelo carvedilol. Acompanhar o paciente quanto a sinais/sintomas específicos.
- Hipoglicemiantes: sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados pelo carvedilol. Pode surgir hiper ou hipoglicemia. Evitar uso concomitante, preferir betabloqueador cardiosseletivo, acompanhar quanto a sinais/sintomas específicos.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), rifampicina, rifapentina: podem reduzir efeito do carvedilol. Estar atento ao surgimento de hipertensão e angina.
- Epinefrina, arbutamina e dobutamina podem ter a efetividade diminuída pelo carvedilol. Evitar uso concomitante; suspender o carvedilol 48 horas antes do uso da arbutamina); verificar pressão arterial (hipertensão), bradicardia reflexa e resistência a epinefrina em anafilaxia.

Orientações aos pacientes 3, 33

- Alertar para sinal/sintoma de hipotensão, principalmente tontura.
- Recomendar uso com alimento para diminuir o risco de hipotensão ortostática.
- Não interromper o uso do medicamento abruptamente.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos 3

- Armazenar entre 15 e 30 °C, proteger do calor, umidade e luz direta.

ATENÇÃO: início do efeito na ICC após 3 meses; não é tratamento de emergência.

CEFALEXINA OU CEFALEXINA MONOIDRATADA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: item 5.1.3

Apresentações

- Cefalexina: cápsula ou comprimido 500 mg.
- Cefalexina monoidratada: suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações ³

- Tratamento de infecções por microrganismos 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*).

Contraindicações ^{2, 3}

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

Precauções ^{2, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática.
 - hipersensibilidade a penicilinas (pode apresentar hipersensibilidade cruzada).
- Pode induzir colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.
- Pode causar diminuição da atividade de protrombina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{2, 3}

Crianças

Tratamento de infecções por microrganismos sensíveis

- 25 a 50 mg/kg, por via oral, dividido a cada 6 horas. Em infecções graves, 50 a 100 mg/kg, por via oral, dividido a cada 6 horas. Dose máxima diária: 4 g.

Adultos

Tratamento de infecções por microrganismos sensíveis

- 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas. Em infecções graves, 1 g, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 4 g.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 3}

- 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 ³

- Diarreias, náuseas e vômitos
- Hipersensibilidade cruzada em 10% dos pacientes alérgicos às penicilinas.
- Hepatotoxicidade transitória.
- Possibilidade de desenvolvimento de colite pseudomembranosa
- Urticárias e dermatites (2%)

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Aminoglicosídeos: intensificação da toxicidade renal pelos dois fármacos. Fazer monitoria da função renal do paciente, especialmente nefropatas.
- Colestiramina: diminuição da efetividade da cefalexina por diminuição de sua absorção. Administrar a cefalexina uma hora antes ou quatro a seis horas depois da colestiramina.

- Metformina: aumento dos níveis plasmáticos de metformina, por diminuição de sua excreção. Acompanhar a associação, com especial atenção aos efeitos adversos da metformina (diarreia, náuseas, vômitos, cefaleias). Considerar redução na dose de metformina.
- Probenecida: aumento do tempo de meia-vida da cefalexina por competição na excreção (secreção tubular). Combinação indicada para aumentar os níveis plasmáticos de cefalexina.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar que pode ser tomada com alimento ou leite para evitar desconforto gástrico.
- Orientar agitar a suspensão antes de usar. Alertar para a observação cuidadosa da validade da suspensão após a reconstituição.
- Orientar para notificar imediatamente manifestações alérgicas.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas, sob risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.
- Depois da reconstituição, a suspensão mantém-se estável por 7 a 14 dias, se refrigerada. Não congelar. Observar instruções do produtor.

CEFALOTINA SÓDICA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: item 5.1.3

Apresentação

- Cefalotina sódica: pó para solução injetável 1 g

Indicações

- Uso restrito para tratamento de infecções por microrganismos Susceptíveis a cefalosporinas de 1ª geração e para preservar o uso de cefazolina para quimioprofilaxia cirúrgica.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.
- Meningites (não penetra a barreira hematoencefálica).
- Infecções por anaeróbios (sem atividade significativa).

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de hipersensibilidade aguda às penicilinas.
 - história de colite pseudomembranosa.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ³

Neonatos

Infecções por bactérias sensíveis

- 25 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 horas.

Crianças

Infecções por bactérias sensíveis

- 80 a 160 mg/kg, por via intravenosa, dividido a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 10 a 12 g.

Adultos***Infecções por bactérias sensíveis***

- 500 mg, por via intravenosa, a cada 6 horas. Em infecções graves, com risco de morte, 2 g, por via intravenosa, a cada 4 horas. Dose máxima diária: 12 g.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pico sérico: 30 a 45 minutos (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 30 a 60 minutos (aumentada na insuficiência renal).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: predominantemente renal (70%).

Efeitos adversos ³

- Hipersensibilidade cruzada com penicilina (10%).
- Tromboflebites, dor no lugar da injeção, especialmente em altas doses (maiores que 6 g/dia).
- Diarreia, náuseas.
- Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitose.
- Febre.
- Nefrotoxicidade.

Interações de medicamentos ⁴

- Aminoglicosídeos: intensificação da toxicidade renal pelos dois fármacos. Fazer monitoria da função renal do paciente, especialmente nefropatas.
- Probenecida: aumento do tempo de meia-vida da cefalexina por competição na excreção (secreção tubular). Combinação indicada para aumentar os níveis plasmáticos de cefalexina.

Orientações aos pacientes ³

- Pode aparecer dor no lugar da injeção.
- Caso ocorra edema periorbital ou perioral após o uso do medicamento, procurar serviço de saúde.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob temperatura ambiente e protegido da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O diluente padrão é solução de glicose a 5%.
- Após reconstituição, manter refrigerado, com possibilidade de uso até 10 dias. À temperatura ambiente, usar até 48 horas.
- Pode precipitar em contato com aminoglicosídeos, tetraciclina e barbitúricos.

CEFAZOLINA SÓDICA

Fernando de Sá Del Fiol e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: item 5.1.3**Apresentação**

- Cefazolina sódica: pó para solução injetável 1 g.

Indicações ¹

- Profilaxia de infecções pós-cirúrgicas.

Contraindicação ^{1, 3}

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de hipersensibilidade imediata às penicilinas.
 - história de colite pseudomembranosa.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).

- insuficiência hepática.
- teste de Coombs (pode apresentar falso positivo).
- administração em bolo (deve ser lenta, em 3 e 5 minutos).
- Reservar para a profilaxia de infecção pós-cirúrgica (não usar como tratamento de infecções Susceptíveis a fim de manter o emprego em hospital).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 3}

Crianças

Para profilaxia cirúrgica

- 25 mg/kg, por via intravenosa, em dose única, 30 minutos antes do procedimento. Dose máxima: 1 g.

Adultos

Para profilaxia cirúrgica

- 1 g, por via intravenosa, em dose única, 30 minutos antes do procedimento (no momento da indução anestésica). Em transoperatório prolongado, a dose pode ser repetida a cada 3 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico sérico: 1- 2 horas (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 2 horas (intramuscular) e 1,8 horas (intravenosa).
- Tem penetração biliar, óssea, mas não no sistema nervoso central, mesmo na existência de inflamação.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ³

- Hipersensibilidade cruzada com penicilina (10%).
- Tromboflebites, dor no lugar da injeção.
- Diarreia, náuseas, vômitos, anorexia, colite, cólica intestinal.
- Hepatite colestática.
- Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitose.
- Febre, convulsão.
- Insuficiência renal.

Interações de medicamentos ³

- Varfarina: pode aumentar o risco de sangramento. Ajustar a dose de varfarina para manter o efeito anticoagulante desejado ou trocar por outra cefalosporina sem ação na diminuição do tempo de protrombina.

Orientações ao paciente ³

- Não usar se houver antecedentes de reações alérgicas do tipo imediata às penicilinas ou de qualquer tipo às cefalosporinas.
- Caso ocorra edema periorbital ou perioral após o uso do medicamento, procurar serviço de saúde.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente (20 a 25 °C) e ao abrigo de ar e luz.
- Soluções reconstituídas são utilizáveis 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 estéril para injeção. Agitar bem após reconstituição.

CEFOTAXIMA SÓDICA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg

Indicações ³

- Tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos aeróbios (que não *Pseudomonas*) e cocos gram-positivos aeróbios (que não enterococos) multirresistentes, em neonatos.

Contraindicação ³

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de hipersensibilidade às penicilinas.
 - imaturidade renal (ajustar as doses).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D)
- A terapia não deve ser superior a 10 dias, podendo causar granulocitopenia ou agranulocitose.

Esquemas de administração ³

Neonatos

Tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos aeróbios (que não Pseudomonas) e cocos gram-positivos aeróbios (que não enterococos) multirresistentes

- De 0 a 4 semanas e menor que 1,2 kg: 50 mg/kg, por via intravenosa durante 3 a 5 minutos, ou intramuscular, a cada 12 horas.
- Menos de uma semana e maior que 2,0 kg: 50 mg/kg, por via intravenosa durante 3 a 5 minutos, ou intramuscular, a cada 8 ou 12 horas.
- Uma semana ou mais e entre 1,2 e 2,0 kg: 50 mg/kg, por via intravenosa durante 3 a 5 minutos, ou intramuscular, a cada 8 horas.
- Uma semana ou mais e maior que 2,0 kg: 50 mg/kg, por via intravenosa durante 3 a 5 minutos, ou intramuscular, a cada 6 ou 8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pico de concentração plasmática: 30 minutos (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação em adultos: 0,8 a 1,4 horas
- Meia-vida de eliminação em maiores que 1,5 kg: 4,6 horas
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ³

- Após administração em bolo podem ocorrer arritmias cardíacas.
- Dor no lugar da injeção (4%).
- Náuseas, vômitos, diarreia (1,4%), colite.
- Reações alérgicas (2,4%).
- Agranulocitose e anemia hemolítica (1%), trombocitopenia e leucopenia (3,8%).

Orientações ao paciente ³

- Não usar se houver antecedentes de reações alérgicas do tipo imediata às penicilinas ou de qualquer tipo às cefalosporinas.
- Caso ocorra edema periorbital ou perioral após o uso do medicamento, procurar serviço de saúde.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar à temperatura ambiente (20 a 25 °C) e ao abrigo de ar e luz.
- A reconstituição pode ser feita com água estéril e solução glicosada (5%), mas o volume utilizado depende da concentração final e da via a ser administrada

(intravenosa ou intramuscular). Recorrer a orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.

- Soluções reconstituídas são utilizáveis por 12 a 24 horas (temperatura ambiente) ou de 7 a 10 dias se mantidas sob refrigeração (abaixo de 5 °C).
- Não diluir em soluções alcalinas como bicarbonato de sódio ou com aminoglicosídeos.

CEFTAZIDIMA

Fernando de Sá Del Fiol e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações ¹

- Tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas* spp

Contraindicação ¹⁻³

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de hipersensibilidade as penicilinas (pode apresentar reação cruzada).
 - história de colite.
 - insuficiência renal – risco de convulsões e encefalopatia (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 2}

Neonatos

Infecção por Pseudomonas aeruginosa

- 30 mg/kg, por via intravenosa, a cada 12 horas.

Crianças acima de 1 mês

Infecção por Pseudomonas aeruginosa

- 30 a 50 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas. Dose máxima diária: 6 g.

Adultos

Infecção por Pseudomonas aeruginosa

- 30 a 50 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas. Dose máxima diária: 6 g.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Após administração intramuscular, atinge pico de concentração plasmática em uma hora.
- Tem boa penetração biliar e no SNC.
- Há excreção renal (80 a 90% de forma inalterada) em 24 horas.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 horas.

Efeitos adversos ^{1, 3}

- Diarreia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal.
- Flebite e dor no lugar da injeção.
- Reações alérgicas (2%).

Interações de medicamentos ³

- Cloranfenicol: diminui a efetividade da ceftazidima. Evitar a combinação, mas caso for necessária, acompanhar o paciente quanto a evolução da infecção.

Orientações aos pacientes ^{1, 3}

- Pode aparecer dor no lugar da injeção.
- Não usar se houver antecedentes de reações alérgicas do tipo imediata às penicilinas ou de qualquer tipo às cefalosporinas.

Aspectos farmacêuticos ³

- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Após reconstituição, mantém estabilidade por 12 horas à temperatura ambiente (15 a 30°C), ou por 3 dias, sob refrigeração (2 a 8°C).

CEFTRIAXONA SÓDICA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: item 5.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg e 1 g.

Indicações ^{1, 3}

- Tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos aeróbios (que não *Pseudomonas*) e cocos gram-positivos aeróbios multirresistentes.
- Tratamento em dose única de infecções por *Neisseria gonorrhoeae*.
- Tratamento empírico de meningites.

Contraindicação ¹⁻³

- Hipersensibilidade às cefalosporinas.
- Neonatos, especialmente com alterações no metabolismo da bilirrubina (ictéricos).

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de hipersensibilidade imediata a betalactâmicos.
 - história de colite.
 - uso prolongado (induz superinfecção).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - neonatos prematuros (risco de kernicterus).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ¹⁻³

Neonatos

Tratamento de infecções causadas por microrganismos Susceptíveis

- 20 a 50 mg/kg/dia, por via intravenosa em infusão contínua durante 60 minutos. Dose máxima diária: 50 mg/kg.

Crianças acima de 1 mês e com menos de 50 kg

Tratamento de infecções causadas por microrganismos Susceptíveis

- 20 a 50 mg/kg, por via intramuscular profunda ou intravenosa, administrado durante 2 a 4 minutos, dividido a cada 12 ou 24 horas, ou por via intravenosa em infusão contínua. Em infecções graves, até 80 mg/kg/dia. Doses de 50 mg/kg ou mais devem ser administradas somente por via intravenosa em infusão contínua. Dose máxima diária: 2 g.

Tratamento empírico de meningites

- 100 mg/kg/dia, por via intravenosa, dividido a cada 12 ou 24 horas, durante 7 a 14 dias. Dose máxima: 4 g/dia.

Adultos

Tratamento de infecções causadas por microrganismos Susceptíveis

- 1 a 2 g, por via intramuscular profunda ou intravenosa, administrado durante 2 a 4 minutos, a cada 12 ou 24 horas, ou por via intravenosa em infusão contínua. Doses superiores a 1 g por via intramuscular devem ser divididas em mais de um lugar de aplicação. Doses superiores a 1 g por via intravenosa devem ser administradas somente por infusão contínua. Dose máxima diária: 4 g.

Tratamento de meningite bacteriana

- 4 g, por via intravenosa em infusão contínua, dividido a cada 12 ou 24 horas.
Dose máxima diária: 4 g.

Tratamento em dose única de infecções por *Neisseria gonorrhoeae*

- 250 mg, por via intramuscular profunda, em dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico sérico: 1 a 3 horas (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 6 a 8 horas. Em neonatos e crianças, de 4 a 6 horas.
- Excreção: urina (30 a 60%) e bile.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Náuseas, vômitos, diarreia (3%) e desconforto abdominal, colite.
- Hepatotoxicidade transitória.
- Neonatos: deslocamento da bilirrubina.
- Sedimentos na vesícula biliar (descontinuar o uso do fármaco).
- Reações alérgicas
- Leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitose, anemia hemolítica
- Eritema multiforme.

Interações de medicamentos ³

- Soluções contendo cálcio (glicetato de cálcio, cloreto de cálcio, solução de Ringer, solução de Ringer+lactato, acetato de cálcio e gliconato de cálcio) não devem ser administradas com ceftriaxona sódica (intravenosa) pelo risco de ocorrer precipitação de ceftriaxona cálcica em neonatos. Não misturar nem administrar pela mesma linha de infusão soluções contendo cálcio (nem mesmo nutrição parenteral). Em outros pacientes que não neonatos, pode ser realizada administração em sequência de ceftriaxona e soluções contendo cálcio se entre as infusões as linhas forem cuidadosamente lavadas com um fluido compatível.

Orientações aos pacientes ³

- Alertar para a possibilidade de surgir dor no lugar da injeção.

Aspectos farmacêuticos ³

- O produto deve ser protegido de luz e mantido a temperatura ambiente.
- A cor da solução de ceftriaxona pode ser de amarelo ao âmbar, dependendo do tempo de estoque, concentração e diluente.
- Não administrar com soluções contendo cálcio.
- Quando utilizar lidocaína como diluente na administração intramuscular, consultar interações de medicamentos na monografia da lidocaína.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução. Após reconstituição, seguir a tabela de estabilidade.
- Compatibilidade e estabilidade de ceftriaxona sódica em solução:

Diluente	Concentração final desejada (mg/mL) e via	Estabilidade sob temperatura ambiente	Estabilidade sob refrigeração (4°C)
Água estéril para injeção	10 a 40 (intravenosa) 100 (intramuscular) 250 (intramuscular)	2 dias 2 dias 24 horas	10 dias 10 dias 3 dias
Cloreto de sódio a 0,9%	10 a 40 (intravenosa) 100 (intramuscular) 250 (intramuscular)	2 dias 2 dias 24 horas	10 dias 10 dias 3 dias
Solução de glicose a 5%	10 a 40 (intravenosa) 100 (intramuscular) 250 (intramuscular)	2 dias 2 dias 24 horas	10 dias 10 dias 3 dias
Lidocaína a 1% (sem epinefrina)	100 (intramuscular) 250 (intramuscular)	24 horas 24 horas	10 dias 3 dias

CETAMINA (ver CLORIDRATO DE CETAMINA)

CETOCONAZOL

Mirian Parente Monteiro

Na Rename 2010: item 5.3.2

Apresentação

- Xampu 2%.

Indicações^{2-4, 9}

- Dermatite seborreica, inclusive do couro cabeludo (caspa).
- Pitíriase *versicolor*.

Contraindicação³

- Hipersensibilidade ao cetoconazol.

Precauções^{3, 4, 9}

- crianças (eficácia e segurança não foram estabelecidas em crianças com menos de 12 anos de idade).
- idosos (alguns pacientes podem ser mais sensíveis aos efeitos adversos desse medicamento).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{2-4, 9, 11}

Adultos

Dermatite seborreica

- Aplicar a cada 3 a 4 dias durante 2 a 4 semanas (ocasionalmente, o uso pode ser mais prolongado do que 8 semanas), quantidade suficiente sobre os cabelos molhados, massageando o couro cabeludo até formação de espuma abundante. Enxaguar e repetir a operação.

Pitíriase versicolor

- Aplicar 1 vez ao dia durante 5 dias, quantidade suficiente para umedecer toda a área afetada. Espumar e deixar agir durante 5 minutos, depois enxaguar.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 9}

- Não há absorção sistêmica considerável através da pele com o uso do xampu.

Efeitos adversos^{3, 9}

- Irritação nos olhos.
- Ressecamento e prurido em pele e couro cabeludo.
- Ressecamento, modificação de textura e aumento da perda normal dos cabelos.

Efeitos adversos menos comuns:

- Ressecamento ou oleosidade do cabelo ou do couro cabeludo; cefaleia, prurido, hiperemia, queimação ou irritação não presentes antes do uso do medicamento.

Interações de medicamentos³⁻⁵

- Não foram descritas, na literatura consultada, interações de medicamentos com o uso de cetoconazol xampu.

Orientações aos pacientes^{3, 9}

- 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.
- Não usar esse medicamento se houver antecedentes de reação alérgica ao cetoconazol.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar à temperatura ambiente que não exceda 25 °C. Proteger da luz.
- Manter protegido do calor (produto pode ser inflamável).

CICLOFOSFAMIDA

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: seções 6.1.1, 7.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 200 mg e 1 g
- Comprimido 50 mg

Indicações^{1-4, 9}

- Câncer de mama.
- Carcinoma de ovário.
- Doença de Hodgkin (estádios III e IV).
- Leucemia linfóide aguda e crônica.
- Leucemia mieloide 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 fungoide avançada.
- Mieloma múltiplo.
- Neuroblastoma disseminado.
- Retinoblastoma.

Contraindicações^{3, 4, 9}

- Hipersensibilidade à ciclofosfamida.
- Mielossupressão grave.

Precauções^{2, 3, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - cistite hemorrágica.
 - porfiria aguda (evitar).
 - infecções.
 - leucopenia ou trombocitopenia.
 - quimioterapia ou radioterapia prévia.
 - tumor de medula óssea com infiltração celular.
 - insuficiência hepática.
 - pacientes suprarrenalectomizados.
- Ciclofosfamida está associada a carcinogênese, mutagênese e infertilidade.
- Toxicidade cardíaca.
- Interferência na cicatrização de feridas.
- Reações anafiláticas (possibilidade de sensibilidade cruzada com outros alquilantes).
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração³

Adultos

Câncer de mama

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenoso cada 7 a 10 dias; de 3 a 5 mg/kg intravenoso duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime AC: doxorrubicina 60 mg/m² intravenoso, ciclofosfamida 600 mg/m² intravenoso. Repetir em ciclos de 21 dias. Como opção, segue-se com paclitaxel 175 mg a 225 mg/m² intravenoso OU fluoruracila 500 mg/m² intravenoso, nos dias 1 e 8 OU docetaxel 75 mg/m² intravenoso uma hora depois da ciclofosfamida.

- Regime CFC: ciclofosfamida 500 a 600 mg/m² intravenosa, fluoruracila 500 a 600 mg/m² intravenoso, mitoxantrona 10 a 12 mg/m² intravenoso, todos no dia 1. Repetir o ciclo a cada 21 dias.
- Regime CMF: ciclofosfamida 100 mg/m² V0, nos dias 1 a 14, metotrexato 40 mg/m² intravenosa e fluoruracila 600 mg/m² intravenoso nos dias 1 e 8. Repetir o ciclo a cada 28 dias.
- Pacientes idosos com câncer de mama avançado: idarrubicina 35 mg/m²/dia via oral no dia 1 e ciclofosfamida 200 mg/m²/dia via oral nos dias de 3 a 6. Repetir o ciclo a cada 4 semanas, ou até dose máxima acumulada de 400 mg/m² de idarrubicina.

Carcinoma de ovário

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime CAP: ciclofosfamida na dose de 600 mg/m², doxorrubicina na dose de 40 mg/m², cisplatina na dose de 100 mg/m², a cada 4 semanas.

Doença de Hodgkin (estádios III e IV)

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, divida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.

Leucemia linfocítica crônica; Leucemia mieloide aguda; Leucemia mieloide crônica; Linfoma de Burkitt; Linfoma maligno (pequenas e grandes células); Linfoma maligno nodular ou difuso (pequenas células); Micose fungoide avançada; Neuroblastoma disseminado

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenoso, divida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenoso cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenoso duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.

Linfoma não-Hodgkin

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenoso, divida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime MACOP-B: doxorrubicina na dose de 50 mg/m², ciclofosfamida na dose de 350 mg/m², metotrexato na dose de 400 mg/m², vincristina na dose de 1.4 mg/m², bleomicina na dose de 10 U/m², em associação com sulfatrimexazol-trimetoprima e prednisona.

Mieloma múltiplo

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, divida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime HiperVAD: ciclofosfamida na dose de 300 mg/m² intravenosa a cada 12 horas nos dias de 1 a 6, mesna na dose de 600 mg/m²/dia por 3 dias; após 12 horas do término da ciclofosfamida, iniciar vincristina na dose de 2 mg/m² e doxorrubicina na dose de 50 mg/m² como infusão intravenosa por 48 horas; repetir vincristina 2 mg/m² intravenosa rápida no dia 11; dexametasona na dose de 20 mg/m²/dia via oral nos dias de 1 a 5 e nos dias de 11 a 14.

Retinoblastoma

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, divida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa

duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.

- Regime combinado de ciclofosfamida e doxorrubicina, combinado ou não a vincristina, ou teniposídeo, ou cisplatina.

Crianças

Doença de Hodgkin (estádios III e IV)

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia por via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime MOPP, mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona.

Leucemia linfocítica crônica; Leucemia linfóide aguda; Leucemia mieloide 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); Micose fungoide avançada

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia por via oral para doses iniciais e manutenção.

Leucemia mieloide aguda

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime CAT, ciclofosfamida na dose de 500 mg/m² a cada 12 horas em 6 doses nos dias de 1 a 3, topotecano na dose de 1.25 mg/m²/dia por infusão intravenosa contínua nos dias de 2 a 6, citarabina na dose de 2 g/m²/dia por infusão intravenosa por 4 horas nos dias de 2 a 6. Repetir o tratamento cada 3 a 4 semanas.

Linfoma não-Hodgkin

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia por via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime LSA2L2, ciclofosfamida, metotrexato intratecal, vincristina, daunorubicina, prednisona, citarabina, asparaginase, tioguanina, carmustina, e hidroxiureia.

Mieloma múltiplo

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia por via oral para doses iniciais e manutenção.
- Regime HiperVAD, Ciclofosfamida na dose de 300 mg/m² intravenosa a cada 12 horas nos dias de 1 a 6, mesna na dose de 600 mg/m²/dia por 3 dias; após 12 horas do final da ciclofosfamida iniciar vincristina na dose de 2 mg/m² e doxorrubicina na dose de 50 mg/m² como infusão intravenosa por 48 horas; repetir vincristina 2 mg/m² intravenosa rápida no dia 11; dexametasona na dose de 20 mg/m²/dia por via oral nos dias de 1 a 5 e nos dias de 11 a 14.

Neuroblastoma disseminado

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg intravenosa duas vezes por semana; ou 1 a 5 mg/kg/dia por via oral para doses iniciais e manutenção.

- Regime MADDOC, mecloretamina, doxorubicina, cisplatina, dacarbazina, vincristina, ciclofosfamida.

Retinoblastoma

- Ciclofosfamida na dose de 40 a 50 mg/kg intravenosa, dividida em 2 a 5 dias; ou 10 a 15 mg/kg intravenosa cada 7 a 10 dias; ou 3 a 5 mg/kg 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Biodisponibilidade > 75%.
- Distribui-se amplamente por todos os tecidos e atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária.
- Metabolismo hepático.
- Excreção renal 5 a 25%; é excretada no leite materno.
- Meia-vida de eliminação de 3 a 12 horas

Efeitos adversos ^{3, 4, 9}

- Alopecia.
- Náuseas e vômitos.
- Mielossupressão, leucopenia.
- Acidose metabólica (31%).
- Cistite hemorrágica, nefrotoxicidade (6%), amenorreia, azospermia, oligozoospermia, outros distúrbios no trato urinário.
- Cardiomiopatias.
- Pneumonia intersticial.
- Doenças infectantes.
- Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (raro).
- Neurotoxicidade (12%).

Interações de medicamentos ³

- Alopurinol: aumento da toxicidade pela ciclofosfamida. Evitar o uso concomitante. Se a combinação for necessária verificar para o aumento dos efeitos adversos da ciclofosfamida (especialmente mielossupressão).
- Ciclosporina: concentrações plasmáticas diminuídas pela ciclofosfamida. Fazer a monitoria dos níveis plasmáticos de ciclosporina, a resposta do paciente e ajustar a dose se necessário. Observar sinais de reação imunológica.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): redução da efetividade da ciclofosfamida. Evitar o uso concomitante.
- Etanercepte: aumento da incidência de tumores sólidos não cutâneos. Uso concomitante contraindicado (especialmente na granulomatose de Wegener).
- Hidroclorotiazida: aumento do risco de mielossupressão (granulocitopenia). Observar sinais de mielossupressão.
- Nevirapina: redução das concentrações plasmáticas da ciclofosfamida. Considerar ajuste da dose de ciclofosfamida.
- Ondansetrona: redução da exposição sistêmica a ciclofosfamida. Acompanhar a efetividade da ciclofosfamida.
- Pentostatina: risco aumentado de cardiotoxicidade. Se a combinação for necessária, observar o paciente em relação a sinais preliminares de cardiotoxicidade.
- Tamoxifeno: aumento do risco de tromboembolia. Se a combinação for necessária avaliar a relação risco-benefício.
- Trastuzumabe: aumento do risco de disfunções cardíacas. Avaliar cuidadosamente a função cardíaca. A descontinuação do trastuzumabe é recomendada ao primeiro sinal de disfunção ventricular.

- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrá-la depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Varfarina: aumento do risco de sangramento. Acompanhar o tempo de protrombina e sinais de sangramento. Pode ser necessário reduzir a dose da varfarina.

Orientações aos pacientes ^{3, 9}

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar: história prévia de hipersensibilidade a ciclofosfamida, gravidez, lactação, cardiomiopatias.
- Ingerir mais líquido do que o normal, pois ajuda a prevenir problemas renais e na bexiga e a manter os rins funcionando.
- O paciente deve ser alertado quanto a sinais de possível cistite hemorrágica.
- A ciclofosfamida pode causar infertilidade em homens e mulheres.
- Ciclofosfamida pode causar náuseas e vômitos. Entretanto, é muito importante continuar a receber o medicamento mesmo com estes sintomas. Perguntar ao profissional de saúde maneiras para reduzir estes efeitos.
- Enquanto estiver utilizando ciclofosfamida, evitar as vacinas sem a aprovação do médico, pois este medicamento pode reduzir a resistência do organismo havendo maior chance de adquirir a infecção a qual a vacina iria prevenir.
- Ciclofosfamida pode reduzir temporariamente o número de células brancas do seu corpo, aumentando a chance de adquirir infecções. Pode também reduzir o número de plaquetas. Se isto ocorrer, deve-se tomar alguns cuidados:
- Evitar pessoas com infecções.
- Falar com o médico imediatamente se houver sangramento incomum.
- Cuidado ao usar escova, fio ou palito de dentes. O médico, dentista ou enfermeiro pode recomendar outras maneiras de limpar dentes e gengiva.
- Não tocar os olhos ou o interior do nariz ao menos que tenha lavado as mãos.
- Cuidado para não se cortar ao usar objetos cortantes como barbeadores, cortador de unhas.
- Evitar esportes de contato ou outras situações em que possa ocorrer sangramento ou lesão.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 9}

- Os comprimidos de ciclofosfamida devem ser armazenados sob temperaturas de até 25 °C. Durante o transporte e administração, os comprimidos são resistentes quando expostos a temperaturas não superiores a 30 °C por um curto intervalo de tempo.
- Armazenar os frascos com ciclofosfamida liofilizada sob temperaturas controladas (15 e 30 °C). Não expor à luz ou congelamento.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução. Para infusão intravenosa reconstituir o pó com água estéril para injeção (livre de álcool benzílico); a solução permanece estável por 24 horas sob temperaturas entre 15 e 30 °C e por 6 dias se mantida sobre refrigeração (2 a 8 °C).
- Para injeção intravenosa, reconstituir o pó em solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- A dissolução normalmente ocorre entre 10 e 15 minutos. Se ao fim deste período ainda se observar a presença na solução de cristais, ela deve ser aquecida por 15 minutos sob 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 um 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 sob temperaturas entre 15 e 30 °C.
- Ciclofosfamida é compatível quando misturada em solução diversos anti-neoplásicos; entretanto, parece ser incompatível com álcool benzílico usado como conservante água e outros diluentes para injeções. Ciclofosfamida não deve ser misturada a anfotericina B e lansoprazol.

ATENÇÃO: risco de ocorrência de efeitos urotóxicos, especialmente cistite hemorrágica. Pode determinar mielossupressão grave.

CICLOSPORINA

Maurício Fábio Gomes

Larissa Niro e Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: itens 7.1

Apresentação

- Cápsula 25 mg, 50 mg e 100 mg
- Solução oral 100 mg/mL

Indicações¹⁻⁴

- Tratamento e profilaxia de rejeição de transplante de órgãos e tecidos.
- Prevenção de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.
- Anemia aplástica.
- Síndrome nefrótica.
- Artrite reumatoide grave, não-responsiva a metotrexato.
- Colite ulcerativa grave.
- Psoríase grave em placas, recalcitrante, não-responsiva a outros medicamentos sistêmicos há pelo menos um ano.

Contraindicações¹⁻⁴

- Hipersensibilidade a ciclosporina ou a algum constituinte da formulação.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada; infecções não controladas e neoplasias.
- Uso concomitante com os fármacos bosentana e dronedarona.

Precauções^{1-4, 32}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - porfiria (evitar o uso).
 - idosos (mais Susceptíveis a hipertensão e problemas renais).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Monitorar os níveis séricos de potássio, magnésio, ácido úrico e lipídios.
- O uso de ciclosporina aumenta as chances de desenvolver infecções e neoplasias (como linfomas).
- Hipertensão e danos estruturais renais são consequências em potência do uso de ciclosporina.
- Evitar exposição excessiva a luz solar.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração¹⁻⁴

Adultos

Tratamento e profilaxia de rejeição de transplante de órgãos e tecidos

- Perioperatório: 15 mg/kg, por via oral, de 4 a 12 horas antes do transplante, continuar com a mesma dose por 1 a 2 semanas. Ou então, 5 a 6 mg/kg/dia,

por via intravenosa, de 4 a 12 horas antes do transplante, continuar com a mesma dose até que o paciente possa receber o tratamento por via oral.

- Manutenção: reduzir gradualmente a dose para 2 a 6 mg/kg/dia, por via oral, de acordo com a concentração plasmática alvo da ciclosporina e a função renal do paciente.

Prevenção de doença do enxerto-versus-hospedeiro

- Perioperatório: 12,5 a 15 mg/kg/dia, por via oral, desde 1 a 2 dias antes do transplante, continuar com a mesma dose por 2 semanas. Ou então, 3 a 5 mg/kg/dia, por infusão intravenosa, durante 2 a 6 horas no dia anterior ao transplante, e continuar com a mesma dose por 2 semanas.
- Manutenção: 12,5 mg/kg/dia, por via oral, durante 3 a 6 meses, podendo chegar a um ano de tratamento, depois descontinuar o uso.

Anemia aplástica.

- 5 mg/kg/dia, por via oral, dividido em 2 doses, durante 6 meses, mantendo a concentração plasmática alvo entre 75 e 200 nanogramas/mL, combinado com 15 mg/kg/dia de globulina antitumoral, por via intravenosa e 1 mg/kg/dia de prednisona, por via oral, durante os primeiros 5 dias. Descontinuar a prednisona gradualmente durante a semana seguinte.

Síndrome nefrótica

- 5 mg/kg/dia, divididos em 2 doses, por via oral; reduzir à dose mínima efetiva de acordo com a melhora da função renal, baseado em valores de proteinúria e creatinina sérica. Descontinuar após 3 meses de tratamento se não houver melhora na glomerulonefrite ou glomeruloesclerose, e após 6 meses na glomerulonefrite membranosa.

Artrite reumatoide grave, não-responsiva a metotrexato

- 2,5 mg/kg/dia, por via oral, dividido em 2 doses; a dose pode ser aumentada em 0,5 a 0,75 mg/kg/dia por 4 a 8 semanas nos pacientes com resposta inadequada, mas com boa tolerabilidade, até o máximo de 5 mg/kg/dia.

Colite ulcerativa grave

- Dose inicial: 2 a 4 mg/kg/dia, por infusão intravenosa, durante 8 dias, com dose ajustada de acordo com a concentração plasmática alvo de ciclosporina; manter com 8 mg/kg/dia, por via oral, durante 3 meses.

Psoríase grave em placas, recalcitrante, não-responsiva a outros medicamentos sistêmicos há pelo menos um ano

- Dose inicial: 2,5 mg/kg/dia, por via oral, dividido em 2 doses; aumentar até o máximo de 5 mg/kg/dia se não houver melhora em 4 semanas; descontinuar se a resposta ainda for insuficiente depois de 6 semanas; doses iniciais de 5 mg/kg/dia justificam-se quando se requer um controle rápido da afecção.

Crianças (acima de 6 meses de idade)

Tratamento e profilaxia de rejeição de transplante de órgãos e tecidos

- Perioperatório: dar 15 mg/kg, por via oral, de 4 a 12 horas antes do transplante, continuar a dose por 1 a 2 semanas. Ou então, administrar 5 a 6 mg/kg/dia, por via intravenosa, de 4 a 12 horas antes do transplante e continuar a dose até o paciente tolerar a formulação oral.
- Manutenção: reduzir em 5% por semana até 5 a 10 mg/kg/dia, por via oral. Ajustar a dose de acordo com a concentração plasmática alvo da ciclosporina

Prevenção de doença do enxerto-versus-hospedeiro

- Perioperatório: 12,5 a 15 mg/kg/dia, por via oral, desde 1 a 2 dias antes do transplante, continuar com a mesma dose por 2 semanas. Ou então, 3 a 5 mg/kg/dia, por infusão intravenosa, durante 2 a 6 horas no dia anterior ao transplante, continuar com a mesma dose por 2 semanas.
- Manutenção: 12,5 mg/kg/dia, por via oral, durante 3 a 6 meses, podendo chegar a um ano de tratamento, depois descontinuar o uso.

Síndrome nefrótica

- Dose de 6 mg/kg/dia, divididos em 2 doses, por via oral; reduzir à dose mínima efetiva de acordo com a melhora da função renal, baseado em valores de proteinúria e creatinina sérica. Descontinuar após 3 meses de tratamento se não houver melhora na glomerulonefrite ou glomeruloesclerose, e após 6 meses na glomerulonefrite membranosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico de concentração plasmática: 1,5-2 horas (oral).
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: renal (6%) e fecal.
- Meia-vida de eliminação: 19 horas (oral).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hirsutismo (21 a 45%), hipertricose, alopecia, prurido.
- Diarreia (3%), náuseas e vômitos (3%), hiperplasia gengival (5 a 16%), colite.
- Cefaleia (2 a 25%), tremor (3 a 55%), convulsões (1 a 25%), fadiga (3 a 12%), astenia (raro), confusão (2%), tonturas (3 a 8%).
- Hipertensão (frequente), edema (2%).
- Anemia leve (2%), síndrome hemolítico-urêmica (raro).
- Hepatotoxicidade (4 a 19%).
- Nefrotoxicidade (frequente).
- Doenças infectantes.
- Pancreatite (raro), distúrbios linfoproliferativos pós-transplante.
- Dismenorrea ou amenorrea.
- Miopatia, mialgia, parestesia (1 a 11%).
- Ganho de peso.
- Ginecomastia (<4%).
- Hipomagnesemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperpotassemia (raro), hiperuricemia.
- Reações alérgicas (2%).

Interações de medicamentos ³

- *Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa* e *Medicago sativa* podem diminuir a efetividade da ciclosporina e causar rejeição aguda do transplante. Evitar o uso concomitante.
- Alisquireno pode ter aumento acentuado da sua exposição sistêmica e concentrações plasmáticas. Evitar o uso concomitante.
- Bosentana pode ter sua concentração plasmática aumentada e diminuir a de ciclosporina. Contraindicado.
- Caspofungina pode ter sua concentração plasmática e risco de elevação das enzimas hepáticas. Se o uso concomitante for necessário, pesar risco/benefício e avaliar função hepática.
- Ciclofosfamida poder resultar em redução das concentrações plasmáticas de ciclosporina. Se o uso concomitante for necessário, verificar concentrações plasmáticas de ciclosporina, ajustar a dose se necessário e observar sinais de ocorrência de doença enxerto-*versus*-hospedeiro.
- Colchicina pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Se o uso concomitante for necessário, a dose diária de colchicina não deve ultrapassar 0,6 mg; identificar sinais de toxicidade para os dois fármacos e as concentrações plasmáticas de ciclosporina.
- Dronedarona pode ter sua concentração plasmática aumentada. Contraindicado.
- Estatinas podem ter risco aumentado de miopatias e rabdomiólise. Se o uso concomitante for necessário, iniciar com baixas doses da estatina e pesquisar sinais de miopatias e rabdomiólise.

- Etoposídeo pode ter aumento da concentração plasmática com risco de leucopenia grave. Se o uso concomitante for necessário, a dose de etoposídeo deve ser reduzida em 50% nos tratamentos com altas doses de ciclosporina.
- Felodipino pode ter sua toxicidade aumentada. Identificar sinais de reações adversas ao felodipino.
- *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão) pode resultar em redução significativa da concentração plasmática de ciclosporina, com rejeição aguda do transplante e perda do enxerto. Se o uso concomitante for necessário, fazê-lo com muita cautela.
- Itraconazol pode aumentar as concentrações plasmáticas de ciclosporina com risco de toxicidade. Monitorar concentrações plasmáticas de ciclosporina e reduzir a dose se necessário.
- Nafcilina e octreotida podem diminuir a efetividade da ciclosporina. Avaliar concentrações plasmáticas de ciclosporina e ajustar a dose se necessário.
- Orlistate poder resultar em redução das concentrações plasmáticas de ciclosporina. Verificar concentrações plasmáticas de ciclosporina e administrá-la 2 horas antes e/ou depois do orlistate.
- Posaconazol pode resultar em aumento da concentração de ciclosporina no sangue total, aumentando o risco de nefrotoxicidade, leucoencefalopatia e morte. Se o uso concomitante for necessário, reduzir a dose de ciclosporina em 75% e aumentar gradualmente após a descontinuação do posaconazol; monitorar concentração de ciclosporina no sangue total.
- Rifampicina e sulfimpirazona podem resultar em redução das concentrações plasmáticas de ciclosporina e aumentar o risco de rejeição do transplante. Se o uso concomitante for necessário, verificar concentrações plasmáticas de ciclosporina e sinais de rejeição.
- Topotecano pode ter aumento acentuado na circulação. Se o uso concomitante for necessário, identificar sinais de reações adversas ao topotecano.
- Voriconazol pode aumentar a concentração plasmática de ciclosporina. Se o uso concomitante for necessário, reduzir a dose de ciclosporina pela metade e aumentar gradualmente após a descontinuação do voriconazol; acompanhar as concentrações plasmáticas de ciclosporina.

Orientações ao paciente ^{1, 3, 4, 32}

- Orientar para ingerir o medicamento diariamente, sempre no mesmo horário.
- Orientar para ingerir preferentemente 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), sob temperatura ambiente, para melhorar a palatabilidade.
- Evitar aplicação de vacinas de vírus no paciente e em familiares ou outras pessoas que mantenham contato direto com paciente. Caso tenham sido aplicadas em familiares e outros, o paciente deve utilizar máscara que cubra a boca e nariz.
- Orientar para manter higiene bucal e visitar o dentista frequentemente para limpeza dentária, a fim de prevenir dor, sangramento e crescimento gengival.
- Orientar para armazenar este medicamento em recipientes fechado, à temperatura ambiente, evitar incidência de luz direta, calor e umidade. Não armazenar em refrigerador ou freezer.
- Reforçar para notificar imediatamente se aparecer sangue na urina, assim como instruir a identificar e notificar sinais e sintomas de rejeição do transplante.
- Orientar para não interromper o tratamento abruptamente.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- A formulação modificada de ciclosporina (cápsulas com microemulsão) não é bioequivalente à ciclosporina convencional, portanto não são intercambiáveis.
- Armazenar a solução oral em sua embalagem original, à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, e ao abrigo de luz direta. Frascos abertos devem ser consumidos de preferência até 2 meses.
- Armazenar as cápsulas em sua embalagem original, à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, e ao abrigo de luz direta.

ATENÇÃO: a ciclosporina apresenta um número elevado de interações. Deve ser realizada uma pesquisa específica sobre este aspecto quando se considerar a terapia com ciclosporina, bem como ao introduzir ou descontinuar outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

CILASTATINA SÓDICA (ver IMIPENÉM + CILASTATINA SÓDICA)

CIPIONATO DE TESTOSTERONA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.4.3**Apresentação**

- Solução injetável 100 mg/mL.

Indicações ¹⁻⁴

- Hipogonadismo.
- Tumores metastáticos de mama em mulheres.
- Obtenção de efeito anabolizante em infectados por HIV.

Contraindicações ¹⁻³

- 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).
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C), insuficiência renal (ver Apêndice D) ou cardiopatia pré-existente, hipertensão, epilepsia, enxaqueca, apneia do sono, obesidade, porfiria e diabetes melito.
 - tratamentos prolongados (altas doses de testosterona elevam o risco de icterícia, tumores hepáticos e peliose hepática, em potência fatal; realizar exames regulares de atividade hepática).
 - jovens (risco de soldadura das epífises, com permanente cessação de crescimento linear).
 - idosos (pode haver aumento da densidade mineral óssea e da massa magra, com decréscimo de massa gorda; também há aumento do risco de desenvolver hiperplasia ou tumores de próstata).

- 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 a 250 mg, por via intramuscular, lentamente, a cada 2 a 3 semanas. Dose de manutenção 250 mg, por via intramuscular, lentamente, a cada 3 a 6 semanas.

Câncer de mama

- 200 a 400 mg, por via intramuscular, lentamente, a cada 2 a 4 semanas.
- Administração: injeção intramuscular profunda no quadrante superior externo do glúteo maior. Não usar por via intravenosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Duração de efeito: 2-4 semanas.
- Metabolismo: hepático
- Meia-vida: aproximadamente 8 dias.
- Excreção: preponderantemente renal (90%)

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Acne, prurido (37%), queimação no lugar da aplicação (12%), eritema (7%), hirsutismo, seborreia.
- Irritação na boca e gengivas (9%), gengivite, sabor amargo, distúrbios gastrintestinais, náuseas.
- Cefaleia, depressão, ansiedade, parestesia.
- Anomalias e tumores na próstata, dor e aumento do tamanho das mamas, desenvolvimento sexual precoce em meninos na pré-puberdade, alterações na libido, virilização feminina e supressão da espermatogênese em homens, priapismo.
- Retenção de líquidos, ganho de peso.
- Hipertensão

Interações de medicamentos ³

- Alcaçuz: pode reduzir a efetividade da testosterona. Evitar o uso concomitante.
- Varfarina e demais anticoagulantes orais podem elevar o risco de hemorragias. Se o uso concomitante for necessário, intensificar a monitoria do tempo de protrombina, particularmente ao iniciar ou descontinuar a testosterona.

Orientações aos pacientes ³

- Recomendar que sejam feitas consultas frequentes em casos de tratamentos prolongados, para avaliação do progresso do tratamento.
- Alertar pacientes com diabetes melito quanto à possibilidade de hipoglicemia. Alterações nos níveis de glicose sanguínea ou urinária devem ser notificadas.
- Alertar para notificar se ocorrerem ereções frequentes ou persistentes, náuseas, vômitos, mudanças de coloração cutânea, edema de membros inferiores, problemas respiratórios e bucais.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente de 15 a 30 °C.
- Quando exposto a temperaturas mais baixas, deve-se agitar a ampola e aquecer entre as mãos antes da administração para solubilizar possíveis cristais formados durante o armazenamento.

CIPROFLOXACINO (ver CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO)

CISPLATINA

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 6.1.5

Apresentação

- Solução injetável 1 mg/mL.

Indicações ^{1, 3-6, 9}

- Câncer de testículo metastático.
- Câncer de ovário metastático.
- Câncer de bexiga de células transitórias avançado
- Câncer de endométrio avançado.
- Câncer de pulmão de células não pequenas (não ressecável)
- Câncer de pulmão de pequenas células.
- Câncer de cabeça, pescoço e esôfago.
- Câncer gástrico (adenocarcinoma avançado).
- Hepatoblastoma.

Contraindicações ^{1, 3, 4}

- Hipersensibilidade a cisplatina ou a produtos contendo platina.
- Mielossupressão.
- Deficiências renal ou auditiva preexistentes.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{1, 3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos (aumenta o risco de mielossupressão, nefrotoxicidade e neurotoxicidade).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - regime TCF – docetaxel + cisplatina + fluoruracila (requer ajuste da dose).
 - plaquetopenia (não utilizar em ciclos repetidos até que a contagem de plaquetas esteja acima de 100.000/mm³.
 - extravasamento.
- Eletrólitos devem ser medidos antes de iniciar a terapêutica, e antes de cada curso subsequente. Hidratação adequada e débito urinário devem ser mantidos até 24 horas depois da dose.

Esquema de administração ³

Crianças

Hepatoblastoma

- Pré-operatório: administrar 80 mg/m² de cisplatina, infusão intravenosa contínua durante 24 horas, a cada 2 semanas, por 4 ciclos. Após completa ressecção, estender o tratamento por mais 2 ciclos.

Adultos

Câncer de testículo metastático

- 20 mg/m² de cisplatina e 100 mg/m² de etoposídeo, ambos por via intravenosa, nos dias de 1 a 5, combinado com 30 U de bleomicina, por via intravenosa, nos dias 2, 9 e 16; repetir o ciclo a cada 3 semanas por 4 ciclos.

Câncer de ovário metastático

- 75 a 100 mg/m², por via intravenosa, combinado na sequência com 600 mg/m² de ciclofosfamida, por via intravenosa, uma vez a cada 4 semanas.

Câncer de bexiga de células transitórias avançado

- Monoterapia: administrar 50 a 70 mg/m², por via intravenosa, uma vez a cada 3 a 4 semanas. Iniciar com 50 mg/m² nos pacientes pré-tratados.

Câncer de endométrio avançado

- 45 mg/m² de doxorrubicina, seguidos imediatamente de 50 mg/m² de cisplatina, ambos por via intravenosa, no dia 1. No dia 2 administrar 160 mg/m² de

paclitaxel, por infusão intravenosa durante 3 horas; combinado com 5 mg/kg de filgrastima, por via sub cutânea, nos dias 3 a 12. Repetir o ciclo a cada 3 semanas por 7 ciclos ou até progressão da doença.

Câncer de pulmão de células não pequenas (não ressecável)

- 135 mg/m² de paclitaxel, por infusão intravenosa durante 3 horas, no dia 1, seguido de 75 mg/m² de cisplatina, por via intravenosa, no dia 2. Repetir o ciclo a cada 3 semanas por 3 a 4 ciclos.
- De modo alternativo, administrar gencitabina 1 g/m², por via intravenosa, nos dias 1, 8 e 15, combinado com 100 mg/m² de cisplatina, na sequência da gencitabina, por via intravenosa, no dia 1. Repetir o ciclo a cada 4 semanas.

Câncer de pulmão de pequenas células

- 60 a 120 mg/m² de cisplatina, por via intravenosa, no dia 1, em combinação com 120 mg/m² de etoposídeo, por via intravenosa, nos dias de 1 a 3. Repetir o ciclo a cada 3 a 4 semanas. OU 75 mg/m² de cisplatina, por via intravenosa, no dia 1, em combinação com 100 mg/m² de etoposídeo, por via intravenosa, no dia 1, e 200 mg/m² de etoposídeo, por via intravenosa, nos dias de 2 a 4. Repetir o ciclo a cada 3 semanas. OU 80 mg/m² de cisplatina, por via intravenosa, no dia 1, em combinação com 80 mg/m² de etoposídeo, por via intravenosa, nos dias de 1 a 3. Repetir o ciclo a cada 3 semanas.
- De modo alternativo, administrar 60 mg/m² de cisplatina, por via intravenosa, no dia 1, em combinação com 60 mg/m² de irinotecano, por via intravenosa, nos dias 1, 8 e 15. Repetir o ciclo a cada 4 semanas. OU 30 mg/m² de cisplatina e 65 mg/m² de irinotecano, ambos por via intravenosa, nos dias 1 e 8. Repetir o ciclo a cada 3 semanas a partir do dia 1.

Câncer de cabeça, pescoço e esôfago

- Tratamento pós-cirúrgico seguido de radioterapia: administrar 100 mg/m² de cisplatina, por via intravenosa, no dia 1, em combinação com 1 g/m²/dia de fluoruracila, infusão intravenosa contínua, nos dias de 1 a 5. Repetir o ciclo a cada 3 a 4 semanas.
- Recorrência: administrar 175 mg/m², por infusão intravenosa durante 3 horas, no dia 1, em combinação com 1 g/m² de ifosfamida, por infusão intravenosa durante 2 horas, nos dias de 1 a 3; administrar 400 mg/m² de mesna, por via intravenosa, antes da ifosfamida e 200 mg/m², por via intravenosa, 4 horas depois da ifosfamida, 60 mg/m² de cisplatina, por via intravenosa, no dia 1. Repetir o ciclo a cada 3 a 4 semanas.

Câncer gástrico (adenocarcinoma avançado)

- Iniciar no dia zero (0) com 8 mg de dexametasona, por via oral, duas vezes ao dia, continuar por 3 dias, seguido de 75 mg/m² de docetaxel, infusão intravenosa durante 1 hora, no dia 1, seguido de 75 mg/m² de cisplatina, infusão intravenosa durante 1 a 3 horas, no dia 1, seguido por 750 mg/m²/dia, infusão intravenosa contínua por 24 horas, nos dias de 1 a 5. Repetir o ciclo a cada 3 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Liga-se em 90% às proteínas plasmáticas.
- Excreção renal de 13 a 45%.
- A cisplatina não é dialisável.
- A meia-vida de eliminação entre 16 e 53 horas.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Desequilíbrio eletrolítico.
- Náuseas e vômitos.
- Mielossupressão (frequente).
- Reação de hipersensibilidade.
- Hérnia cerebral, encefalopatia, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversiva, convulsões.

- Ototoxicidade.
- Nefrotoxicidade (frequente).

Interações de medicamentos ³

- Aldesleucina: pode aumentar o risco de reações de hipersensibilidade. Verificar sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade; intervenção médica pode ser necessária.
- Docetaxel: pode aumentar o risco de neuropatias. Observar sinais de neuropatias periféricas.
- Doxorrubicina: pode resultar em leucemia. O uso concomitante deve ser feito com extrema cautela; avaliar a relação benefício/risco.
- Fenitoína e fosfenitoína: pode resultar na redução da efetividade de fenitoína e fosfenitoína. Considerar a monitoria das concentrações séricas de fenitoína e fosfenitoína durante a quimioterapia. Se necessário a dose deve ser ajustada durante e após o tratamento com cisplatina.
- Paclitaxel e topotecano: pode resultar em mielossupressão grave. Se o uso concomitante ou posterior for necessário, fazer monitoria de mielotoxicidade.
- Rituximabe e tacrolimo: pode exacerbar a nefrotoxicidade. Se o uso concomitante for necessário, acompanhar função renal.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Contraindicado.
- Vinorelbina: pode aumentar o risco de granulocitopenia. Acompanhar quanto a granulocitopenia de graus 3 e 4.

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 9}

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar: história prévia de hipersensibilidade a cisplatina, manitol e produtos de platina, gravidez e lactação, doenças renais, problemas auditivos, infecções.
- Utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com cisplatina. Em casos da ocorrência de gravidez, informar seu médico.
- Evitar vacinas ao menos que aprovadas pelo médico.
- Falar com o médico se ocorrer sangramento incomum.
- Cuidado ao escovar os dentes, passar fio ou palito de dentes.
- Não tocar os olhos ou o interior do nariz ao menos que esteja com as mãos limpas.
- Cuidado para não se cortar com barbeador ou cortador de unhas.
- Evitar esportes de contato ou outras situações nas quais pode ocorrer sangramento ou lesão.
- Evitar pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido vacina de poliovírus oral.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar os frascos de cisplatina sob temperaturas ambiente, entre 15 a 25 °C, protegidos da luz e não refrigerar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Soluções de grande volume contendo cisplatina devem ser protegidas da luz quando infundidas por períodos superiores a 6 horas.
- O pH das soluções é o fator que mais afeta a estabilidade da cisplatina, e o seu valor não deve ultrapassar 4,3.
- A cisplatina é compatível com soluções injetáveis de cloreto de sódio 0,9% e em soro glicofisiológico (5% a 0,45%).
- A cisplatina é degradada em soluções contendo bissulfito, metabissulfito, cloreto de potássio.
- A cisplatina é incompatível com fluoruracila, mesna, bicarbonato de sódio, tiotepa, amifostina, anfotericina B, lansoprazol, pantoprazol, cloridrato de

cefepima, dantroleno sódico, diazepam, piperacilina/tazobactam, e soluções de NPT.

- A estabilidade da cisplatina pode se alterar em misturas contendo etoposídeo ou paclitaxel, mas isto irá depender das concentrações dos fármacos e da temperatura das soluções
- A cisplatina reage com alumínio formando precipitado, portanto, agulhas, seringas, cateteres ou equipos contendo alumínio não devem ser utilizados para administrar carboplatina.

ATENÇÃO: nefrotoxicidade, mielossupressão, náuseas e vômitos ocorrem com frequência e são dose dependentes. Ototoxicidade com perda de audição e surdez é mais intensa em crianças. Existem riscos de reações anafiláticas minutos após a administração de cisplatina.

CITARABINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: Item 6.1.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 100 mg, 500 mg e 1g.

Indicações^{1, 3, 4}

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemia mieloide aguda (em combinação com outros antineoplásicos).
- Leucemia mieloide crônica (fase blástica).
- Leucemia meníngea.

Contraindicações³

- Hipersensibilidade a citarabina.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - mulheres em idade fértil.
 - uso concomitante de medicamentos imunossupressores.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C) e renal (ver Apêndice D).
 - crianças (não utilizar diluentes que contenham álcool benzílico).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Monitorar cuidadosamente os níveis hematológicos (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).
- Induz grave toxicidade no trato gastrointestinal, sistema nervoso central e pulmões.
- Doses intravenosas em bolo comportam-se diferentemente da infusão intravenosa; as primeiras são relativamente bem toleradas, embora causem neurotoxicidade; a administração contínua resulta em mielossupressão.
- Evitar extravasamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{3, 4, 40}

Crianças

Leucemia linfoblástica aguda

- Administrar 300 mg/m² de citarabina e 165 mg/m² de teniposídeo, por via intravenosa, duas vezes por semana, por 4 a 5 semanas.

Leucemia mieloide aguda

- Tratamento de indução: no primeiro ciclo, administrar citarabina 100 a 200 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, nos dias de 1 a 7, em combi-

nação com daunorrubicina 45 mg/m², por via intravenosa, OU idarrubicina 12 mg/m², por via intravenosa, OU mitoxantrona 12 mg/m², por via intravenosa, nos dias de 1 a 3. Nos ciclos seguintes, citarabina deve ser administrada dos dias 1 a 5 e o agente combinado nos dias de 1 a 2.

- Tratamento de reindução/consolidação: administrar citarabina 100 a 200 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, nos dias de 1 e 5, em combinação com daunorrubicina 45 mg/m², por via intravenosa, OU mitoxantrona 12 mg/m², por via intravenosa, nos dias de 1 a 2. Para iniciar o tratamento de reindução, aguardar por 4 a 6 semanas após o último ciclo de indução.

Leucemia meníngea

- Tratamento e profilaxia: administrar citarabina de 5 a 75 mg/m², por via intratecal, a cada 4 dias, até normalidade do fluido cérebro-espinhal, seguido por um ciclo adicional. Dose de 30 mg/m² tem sido mais comumente utilizada.

Adultos

Leucemia linfóide aguda

- Tratamento de indução: administrar citarabina 3 g/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, por 5 dias; mitoxantrona 80 mg/m², por via intravenosa, no dia 3; e suporte com fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF).
- Tratamento de reindução/consolidação: administrar citarabina 200 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua em combinação com metotrexato 25 mg/m², por via intravenosa, por 5 dias, por 3 ciclos, começando nos dias 1, 36 e 71; alternado com 3 ciclos de citarabina 150 mg/m², por via intravenosa a cada 12 horas e tioguanina 120 mg/m², por via oral, por 6 dias, começando nos dias 15, 50 e 85.

Leucemia mieloide aguda

- Tratamento de indução: no primeiro ciclo, administrar citarabina 100 a 200 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, nos dias de 1 a 7, em combinação com daunorrubicina 45 mg/m², por via intravenosa, OU idarrubicina 12 mg/m², por via intravenosa, OU mitoxantrona 12 mg/m², por via intravenosa, nos dias de 1 a 3. Nos ciclos seguintes, citarabina deve ser administrada dos dias 1 a 5 e o agente combinado nos dias de 1 a 2.
- Tratamento de reindução/consolidação: administrar citarabina 100 a 200 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, nos dias de 1 e 5, em combinação com daunorrubicina 45 mg/m², por via intravenosa, OU mitoxantrona 12 mg/m², por via intravenosa, nos dias de 1 a 2. Para iniciar o tratamento de reindução, aguardar por 4 a 6 semanas após o último ciclo de indução.

Leucemia mieloide crônica (fase blástica)

- Como monoterapia, administrar citarabina 1,5 g/m²/dia (altas doses), por infusão intravenosa contínua, por 4 dias.
- 100 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, por 7 dias; mitoxantrona 12 mg/m²/dia, em bolo intravenoso, por 3 dias, OU daunorrubicina 45 mg/m²/dia, em bolo intravenoso por 3 dias.

Leucemia meníngea

- Tratamento e profilaxia: administrar citarabina de 5 a 75 mg/m², por via intratecal, a cada 4 dias, até normalidade do fluido cérebro-espinhal, seguido por um ciclo adicional. Dose de 30 mg/m² tem sido mais comumente utilizada.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3,4}

- 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^{2-4, 32}

- Terapia de altas doses: toxicidade cerebelar (ataxia, disartria), convulsões (via intratecal), conjutivite, ceratite corneana, hiperbilirrubinemia, edema pulmonar, pericardite (raro).
- Alopecia, erupções cutâneas.
- Náusea, vômito, diarreia, hemorragias gastrintestinais, perda de apetite, inflamação e úlcera anal, estomatites, úlcera bucal.
- Pnecratites (raro), hepatotoxicidade, icterícia.
- Vasculites, tromboflebitas.
- Hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, disfunção renal.
- Anemia megaloblástica, hemorragia, leucopenia, trombocitopenia.
- Imunossupressão, anafilaxia, infecções e sepse.

Interações de medicamentos³

- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações ao paciente^{1, 3, 32}

- Orientar para evitar vacinas 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.
- Evitar situações que determinem cortes e machucaduras, inclusive cautela ao realizar higiene pessoal.
- Orientar para notificar imediatamente o surgimento de sangramento.
- Ingerir grandes volumes de líquidos. Não ingerir álcool.

Aspectos farmacêuticos²⁻⁴

- Armazenar os frascos à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Citarabina reconstituída com água bacteriostática para injeção com álcool benzílico (0,945%) é estável por 48 horas se estocada sob temperatura ambiente (20 a 25 °C).
- Devem-se descartar soluções que se tornem turvas ou opacas.
- Citarabina permanece estável por 8 dias à temperatura ambiente, quando reconstituída em água para injeção, solução aquosa de glicose 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9%.
- Incompatível com soluções de fluoruracila, heparina, insulina regular, nafcilina, oxacilina de sódio, penicilina G potássica e metotrexato; incompatível com alopurinol, amiodarona, anfotericina B, daptomicina, diazepam, nitrato de gálio, ganciclovir, lansoprazol e fenitoína.
- Frascos de 100 mg, 500 mg e 1g podem ser reconstituídos com 5 mL, 10 mL e 10 mL respectivamente, de água para injeção com álcool benzílico 0,945%. 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 de citarabina é observada entre a 6 e 12 horas após a administração do fármaco. Caracteriza-se por dor óssea, ocasionalmente dor torácica, exantema maculopapular, conjuntivite, febre, mialgia e mal estar. O uso de corticosteroides é benéfico para a prevenção e tratamento desta síndrome.

CITRATO DE CLOMIFENO

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.4.6

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicação¹⁻⁴

- Tratamento de infertilidade por falha de ovulação quando se deseja engravidar.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao clomifeno ou a qualquer componente da formulação.
- Distúrbios hepáticos graves (ver Apêndice C).
- Lesão intracraniana orgânica.
- Disfunções tireoidiana e suprarrenal não controladas na existência de tumor pituitário.
- Cistos ovarianos.
- Tumores hormônio-dependentes.
- Hemorragias uterinas de causa desconhecida.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - 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.
 - hepatopatias.
 - lactação (ver Apêndice B).
- Aumento do risco de gravidez ectópica.

Esquemas de administração¹⁻³

- Primeiro curso: 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 5 dias, iniciando nos 5 primeiros dias do ciclo menstrual, preferentemente no segundo dia, ou a qualquer momento se houver amenorreia (normalmente precedido por sangramento induzido por progestagênio). A maioria das pacientes ovula após o primeiro curso de tratamento.
- Segundo curso: 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, 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, por via oral, a cada 24 horas, 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Início da ação: a ovulação normalmente ocorre em 5 a 12 dias após o término do curso do tratamento, sendo que esse tempo pode mudar de acordo com a paciente ou o ciclo.

- Pico de concentração plasmática: 6 a 7 horas.
- Meia-vida: 5 dias.
- Metabolismo preponderantemente hepático.
- Excreção fecal (37-51%) e renal (8%).

Efeitos adversos ^{1, 2, 3, 4}

- Exantemas, acne, dermatite, eritema, fogachos (> 10%), hipertricrose, alopecia (reversiva), prurido, urticária.
- Desconforto abdominal (> 5%), distensão abdominal, náuseas e vômitos (2,2%), obstipação, diarreia.
- Aumento do ovário, aumento e dor em mamas (2,1%), irregularidades menstruais, síndrome pré-menstrual, ressecamento vaginal.
- Depressão, cefaleia (1,3%), vertigens, insônia, fadiga.
- Tromboembolismo.
- Poliúria.
- Alterações de peso.
- Distúrbios visuais (1,5%)

Orientações às pacientes ^{3, 4}

- Orientar quanto a necessidade de obedecer rigorosamente o horário de administração.
- Orientar para o esquecimento de uma dose: ingerir assim que a paciente lembrar. Não tomar duas doses juntas. O esquecimento de doses deve sempre ser informado ao médico.
- Alertar quanto a possibilidade de nascimentos múltiplos.

Aspecto farmacêutico ^{3, 4}

- Manter ao abrigo de ar, luz, umidade e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA

César Augusto Braum

Na Rename 2010: item 5.6.1

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicações ¹⁻⁴

- Tratamento de filaríase linfática.
- Prevenção de filaríase linfática, em combinação com albendazol.
- Eosinofilia pulmonar tropical por *Wuchereria bancrofti*.

Contraindicações ^{3, 4}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Paciente enfraquecidos.
- Gravidez (ver Apêndice A).

Precauções ^{1, 3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - episódio agudo de linfangite (uso não recomendado).
 - doenças cardíacas.
 - oncocercose (realizar exames oftalmológicos durante a terapia para determinar o número de microfilárias intraocular e possíveis reações adversas).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Terapia precoce, antes da obstrução linfática, atinge melhor resultado terapêutico.
- A prevenção anual só é feita para indivíduos sob alto risco em zonas em que loíase e oncocercose não sejam coendêmicas.
- Fisioterapia pode auxiliar no manejo do linfedema e da elefantíase.

- A administração concomitante com corticosteroides reduz as manifestações alérgicas secundárias à desintegração das microfilárias.

Esquemas de administração ^{1, 3, 4}

Crianças menores de 10 anos.

Wuchereria bancrofti

- Administrar metade da dose dos adultos.
- **Nota:** Programas de controle da doença em larga escala recomendam o tratamento com 3 mg/kg, em doses divididas, durante 24 horas, uma vez ao ano.

Adultos e crianças acima de 10 anos

Filariase linfática, Mansonella ozzardi

- Dose de 1 mg/kg, por via oral, em dose única no primeiro dia, aumentado gradualmente nos próximos 3 dias até a dose de 6 mg/kg/dia, dividida a cada 12 horas após as refeições por 12 a 21 dias. O uso concomitante com 400 mg/dia de albendazol durante 7 dias pode tornar o tratamento mais efetivo.
- **Nota:** Programas de controle da doença em larga escala recomendam o tratamento com 6 mg/kg/dia, em doses divididas, uma vez ao ano.

Eosinofilia pulmonar tropical por Wuchereria bancrofti

- Dose 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Apresenta rápida absorção oral.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida plasmática: aproximadamente 8 horas. A alcalinização da urina (pH 7,5 a 8,0) aumenta a meia-vida do fármaco.
- Duração de efeito: 6 meses a 4 anos após dose única.
- Em infecção por *Wuchereria bancrofti* a resposta inicial ocorre em 5 dias.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (mais de 50% em forma inalterada) e fecal (menos de 5%).

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Prurido, erupções cutâneas.
- Reação de Mazzotti, caracterizada por febre, taquicardia, hipotensão e inflamação ocular.
- Náuseas, vômitos, anorexia.
- Esplenomegalia.
- Artralgia.
- Proteinúria.
- Leucocitose.
- Linfadenopatia.
- Hemorragias retinianas, uveíte, queratite punctata.
- Asma em pacientes asmáticos.
- Cefaleia, tontura, sonolência, encefalopatia, cansaço, fraqueza.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para ingerir o medicamento logo após as refeições.
- Medidas não farmacológicas incluem: higiene, uso de sapatos confortáveis para evitar lesão nos pés, exercício e elevação dos pés para evitar estase linfática.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar o medicamento em recipiente fechado e à temperatura ambiente.

CITRATO DE FENTANILA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: itens 1.1.3 e 2.2

Apresentação

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

Indicações²⁻⁴

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

Contraindicações²⁻⁴

- Depressão/hipoventilação respiratória.
- Intolerância à fentanila ou a outros opioides.
- Hipersensibilidade à fentanila ou aos componentes da formulação.
- Íleo paralítico.
- Uso concomitante com naltrexona.

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - neonatos (a meia-vida do fármaco é longa – aproximadamente 300 minutos – e efeito cumulativo pode ocorrer em uso prolongado).
 - altas doses (risco de depressão respiratória; monitorar ventilação no pós-operatório; manter à disposição equipamento para ressuscitação e intubação).
 - interrupção após uso prolongado (deve ser gradual para diminuir síndrome de abstinência).
 - pacientes enfraquecidos, idosos e crianças (risco aumentado de depressão respiratória).
 - trauma cefálico, tumor cerebral (aumento da pressão intracraniana, inconsciência ou coma; retenção de dióxido de carbono pode exacerbar os efeitos sedativos dos opioides e aumentar o risco de dose excessiva fatal).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - hipotireoidismo ou insuficiência supracortical.
 - distúrbios convulsivos.
 - distúrbios intestinais obstrutivos ou inflamatórios.
 - hipertrofia prostática.
 - hipotensão ou choque.
 - miastenia grave.
 - lactação (ver Apêndice B).
- A fentanila tem potência de abuso e causa dependência física e psicológica.
- Evitar uso concomitante com álcool ou outros fármacos indutores de abuso.
- Pode causar bradicardia (acompanhar função cardíaca).
- 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).

Esquemas de administração²⁻⁴

Adultos

Anestesia em cirurgias cardíacas e do SNC

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

Anestesia geral (adjuvante)

- 2 a 50 microgramas/kg em infusão intravenosa contínua; doses de até 150 microgramas/kg podem ser requeridas. De modo alternativo, de 50 a 100

microgramas por via intramuscular, nos 30 a 60 minutos que antecedem a cirurgia; ou 50 microgramas/hora, por infusão epidural contínua (reduzindo para 25 microgramas/kg/hora).

Anestesia regional/local (adjuvante)

- Dose única de 50 a 100 microgramas por via intramuscular ou por infusão intravenosa lenta, a cada 1 ou 2 horas, quando analgesia adicional for requerida.

Analgesia pós-operatório

- 25 microgramas de fentanila adicionados a 12,5 mg bupivacaína durante anestesia epidural. Se analgesia adicional for necessária administrar de 50 a 100 microgramas, por via intramuscular, ou por via intravenosa lenta (durante 1 a 2 minutos); podendo-se repetir após 1 ou 2 horas.

Neuroleptanalgesia

- 50 a 100 microgramas, por via intramuscular, nos 30 a 60 minutos que antecedem a cirurgia, em associação com droperidol.

Crianças

Anestesia em cirurgias cardíacas e do SNC

- De 2 a 12 anos de idade: 30 microgramas/kg, por via intravenosa em bolo, seguida de infusão contínua de 0,3 microgramas/kg/minuto, combinada a óxido nitroso.

Anestesia geral

- De 2 a 12 anos de idade: 2 a 3 microgramas/kg/hora, por via intravenosa contínua.
- Neonatos: 0.5 a 2 microgramas/kg/hora, por via intravenosa contínua.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes²⁻⁴

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

Efeitos adversos²⁻⁴

- Edema periférico (5-32%), taquicardia (1% ou mais), hipotensão, palpitação.
- Desidratação (0-21%), perda de peso (3-11%), hipopotassemia (0-15%).
- Dor abdominal (3-15%), obstipação (8-26%), diarreia (0-16%), perda de apetite (5-11%), náusea (9-24%), vômito (0-37%), disfagia, ulceração da boca, alteração no paladar, xerostomia, espasmos biliares.
- Reação no lugar 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%), depressão (3-11%), fadiga (2-20%), insônia (3-11%), mioclonia, ansiedade, alucinações, euforia, disforia, alterações no humor.
- Artralgia (0-8%).
- Retenção urinária, disfunção sexual.
- Visão borrada, ambliopia (<1%), visão anormal (2-3%)
- Tosse explosiva (3-9%), apneia (3-10%), dispneia (0-19%), pneumonia (2-16%).
- Anemia (9-32%), neutropenia (0-8%).

Interações de medicamentos³

- Agonistas/antagonistas opioides: pode precipitar sintomas da retirada de opioides. Se o uso concomitante for necessário, considerar, na ocorrência dos sintomas, tratamento de restituição de opioides. Se os sintomas não ocorre-

rem, a dose de fentanila pode ser aumentada progressivamente até alcançar o efeito desejado.

- Antifúngicos azólicos, antimicrobianos macrolídeos: pode aumentar ou prolongar o efeito opioide. Verificar sinais de toxicidade opioide e considerar a redução da dose de fentanila.
- Antirretrovirais: aumento do risco de toxicidade pela fentanila. Se o uso concomitante for necessário, considerar a redução da dose de fentanila, quando esta for administrada continuamente. Acompanhar sinais de depressão central.
- Barbitúricos, benzodiazepinas e relaxantes musculares de ação central: pode resultar em depressão respiratória aditiva. Se o uso concomitante for necessário, considerar a redução da dose de ambos os fármacos e observar sinais de depressão respiratória.
- Betabloqueadores: pode resultar em hipotensão grave. Descontinuar os betabloqueadores antes e durante a anestesia com fentanila.
- Bloqueadores de canais de cálcio: pode resultar em hipotensão grave. Na ocorrência de hipotensão pode ser necessário incrementar a volemia.
- Naltrexona pode precipitar sintomas da retirada de opioides e diminuir a efetividade de fentanila. Uso concomitante contraindicado.
- Nefazodona: pode aumentar ou prolongar o efeito opioide. Usar com cautela. Monitorar para sinais de toxicidade opioide e considerar a redução da dose de um dos fármacos.
- Sibutramina pode resultar no aumento do risco de síndrome serotoninérgica. Evitar uso concomitante.
- Tranilcipromina pode resultar em instabilidade cardíaca, hiperpirexia, coma e aumento grave e imprevisível dos efeitos opioides. Se o uso concomitante for necessário, descontinuar tranilcipromina duas semanas antes do uso de fentanila e aguardar algumas semanas para sua reintrodução.

Orientações ao paciente³

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

Aspectos farmacêuticos⁴

- Armazenar sob temperaturas ambiente, entre 15 e 25 °C e ao abrigo da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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, metoexital, cloranfenicol, cefapirina e hidroxocobalamina.
- O citrato de fentanila tem 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 uso de citrato de fentanila está associado ao desenvolvimento de depressão respiratória e hipoventilação no pós-operatório, especialmente em condições clínicas especiais ou uso concomitante de medicamentos que favoreçam a ocorrência desse quadro. Considerar a descontinuação de outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente em caso de uso do citrato de fentanila.

CITRATO DE TAMOXIFENO

Larissa Niro

Na Rename 2010: Item 6.2.3

Apresentação

- Comprimidos 10 mg e 20 mg

Indicações ^{1-3, 12, 13}

- Carcinoma de mama avançado.
- Carcinoma de mama metastático em mulheres e homens.
- Carcinoma de mama intraductal *in situ*.

Contraindicações ³

- Terapia com varfarina.
- Trombose venosa profunda e embolia pulmonar.
- Hipersensibilidade a tamoxifeno ou outro componente da formulação.
- A eficácia e segurança do citrato de tamoxifeno não foram estabelecidas para menores de 10 anos.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - carcinoma intraductal *in situ* (avaliar a relação benefício/risco do tratamento; risco de eventos adversos graves associados ao uso de citrato de tamoxifeno nessa condição).
 - hiperlipidemias, leucopenia e trombocitopenia.
 - uso concomitante com fármacos antineoplásicos (risco aumentado de tromboembolismo, anormalidades hepáticas e alterações visuais).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - porfiria (evitar o uso).
 - mulheres na pré-menopausa (inchaço de cistos ovarianos).
- Acompanhar alterações do endométrio (aumento da incidência de hiperplasia; câncer; sarcoma uterino e pólipos).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração ¹⁻³

Carcinoma de mama avançado ou metastático

- Dose de 20 mg, por via oral, em dose única diária.
- Tratamento adjuvante: 20 a 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)

- Dose de 20 mg, por via oral, em dose única diária, por 5 anos.

Infertilidade anovulatória

- Dose de 20 mg, por via oral, em dose única diária, nos dias 2, 3, 4 e 5 do ciclo.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pico sérico: 5 horas.
- Início de resposta: entre 4 e 10 semanas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal (26 a 51%) e renal (9 a 13%).
- Meia-vida de eliminação: 5 a 7 dias; 14 dias (metabólito ativo).

Efeitos adversos ^{1-3, 13}

- Fogachos (17-60%), amenorreia, 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, cirurgia de catarata (1,5%).

- Malignidades uterinas (risco aumentado em 2-5 vezes após o tratamento de 5 anos).
- Embolia pulmonar, raramente pneumonite intersticial.
- Alopecia, erupção cutânea, penfigoide.
- Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e síndrome de Stevens-Johnson.
- Leucopenia, anemia, trombocitopenia, raramente neutropenia.

Interações de medicamentos ³

- Aldesleucina pode resultar em um risco aumentado de reação de hipersensibilidade (eritema, prurido, hipotensão). Observar sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade. Intervenção médica pode ser necessária.
- Aminoglutetimida e rifampicina podem resultar em diminuição da concentração plasmática do tamoxifeno. Acompanhar a eficácia do tamoxifeno.
- Anastrozol e letrozol podem ter os níveis plasmáticos reduzidos. O uso concomitante não é recomendado.
- Bexaroteno pode resultar na redução da concentração plasmática do tamoxifeno. O uso concomitante deve ser feito com cautela.
- Ciclofosfamida, fluoruracila e metotrexato podem resultar em risco maior de sangramento tromboembolismo. O uso concomitante deve ser feito com cautela.
- Erva-de-são-joão, fluoxetina, paroxetina e sertralina podem resultar na diminuição da efetividade do tamoxifeno. Evitar o uso concomitante.
- Mitomicina pode resultar em aumento do risco de síndrome urêmica hemolítica. Acompanhar sinais desta síndrome.
- Varfarina tem efeito anticoagulante intensificado, prolongação do tempo de protrombina, podendo causar sangramento. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{2-4, 13}

- Recomendar o uso de métodos contraceptivos, com exceção dos anticoncepcionais hormonais.
- Orientar para notificar possível gravidez.
- Orientar para não fumar nem ingerir bebida alcoólica.
- Orientar para ingerir em horários diferentes das refeições, com muita água.
- Orientar para não descontinuar o uso em caso de náuseas e vômitos.
- Seguir a dose e intervalos de tomada definidos pelo médico. Se esquecer uma dose do medicamento, desconsiderar a dose esquecida e voltar para o programa regular de doses. Não dobrar as doses. Chamar o médico ou farmacêutico para instruções.
- O tratamento com citrato de tamoxifeno geralmente é bem tolerado.
- Informar o uso de citrato de tamoxifeno sempre que procurar um serviço de saúde.
- Situações em que a paciente deve contatar imediatamente o profissional de saúde: alterações no corrimento vaginal; alterações visuais; sangramento vaginal; irregularidades na menstruação; dor nas pernas; dor pélvica; dor repentina no peito; tosse com sangue; novo caroço no seio.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 13}

- Armazenar sob temperaturas entre 20 e 25 °C, em recipiente bem fechado e resistente à luz e umidade.

ATENÇÃO: a relação benefício/risco do tratamento do carcinoma intraductal *in situ* deve ser avaliada, pela ocorrência de eventos sérios em potência relacionados ao citrato de tamoxifeno nessa condição. Embora quando comparado com outras terapias, o tamoxifeno é semelhante ou melhor na eficácia e tem um perfil melhor de segurança.¹⁰

CLARITROMICINA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: itens 5.1.6 e 16.3

Apresentação

- Cápsula ou comprimido de 250 mg.

Indicações ³

- Erradicação de *Helicobacter pylori*.
- Infecções por micobacterioses atípicas (*Mycobacterium avium*)

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade à claritromicina, eritromicina ou qualquer antibiótico macrolídeo. Ver fármacos contraindicados no item interações de medicamentos desta monografia.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal grave (ver apêndice D).
 - desenvolvimento de diarreia durante o tratamento (considerar diagnóstico de colite pseudomembranosa).
 - lactação.
 - história de porfiria aguda (uso concomitante com ranitidina não é recomendado).
 - ausência de provas ou forte suspeita de infecção (aumento do risco de desenvolver resistência bacteriana).
 - neonatos com menos de duas semanas.
 - porfiria aguda (evitar uso).
 - insuficiência hepática (ver apêndice C).
- Predisposição a prolongamento de intervalo QT no eletrocardiograma.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{3, 4}

Crianças

Infecção por micobacterioses atípicas (*Mycobacterium avium*)

- 7,5 a 15 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, combinado a etambutol 15 a 25 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas. Doses máximas diárias de 1 g para claritromicina e 2,5 g para etambutol.

Adultos

Erradicação de *Helicobacter pylori* (terapia tripla)

- 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, combinado a omeprazol 20 mg e amoxicilina 1 g ou metronidazol 500 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias.

Infecção por micobacterioses atípicas (*Mycobacterium avium*)

- 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, em combinação com etambutol 15 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Presença de alimento reduz a velocidade de absorção, mas não sua extensão
- Pico de concentração sérica: 2 a 3 horas.
- Meia-vida de eliminação: 5 a 7 horas, para dose de 500 mg a cada 12 horas.

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Alteração no paladar (3% a 18,9%) e olfato, diarreia (adulto 3% a 6%, crianças 6%), náusea (3%), indigestão (2%), vômito (6%), dor abdominal (adulto 2%, crianças 3%), estomatite, glossite, descoloração dos dentes e língua.
- Cefaleia (2% a 9%).
- Insuficiência hepática e hepatite.
- Reação de hipersensibilidade grave, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.
- Artralgia, mialgia.
- Hipoglicemia.
- Leucopenia, trombocitopenia.
- Pancreatite.
- Insuficiência renal.
- Efeitos transitórios sobre o SNC (insônia, tontura, ansiedade, confusão, psicose, parestesia, convulsões, pesadelos).

Interações de medicamentos ³

- Alfentanila: tem níveis plasmáticos aumentados. Fazer monitoria no paciente.
- Alprazolam, diazepam, midazolam: podem ter a toxicidade aumentada (depressão do sistema nervoso central, ataxia e letargia). Pode ser necessário reduzir dose do benzodiazepínico (entre 50 e 75%) após dois a quatro dias de uso concomitante.
- Atorvastatina, lovastatina, sinvastatina: pode ocorrer aumento do risco de miopatia e rabdomiólise. Muita precaução no uso com atorvastatina. Suspender terapia com sinvastatina. Acompanhar níveis de creatinaquinase e sinais e sintomas de miopatia e rabdomiólise.
- Bepridil, disopiramida, fluconazol, gemifloxacino, quinidina, pimizida, ranolazina, tioridazina, ziprasidona: pode resultar em cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Verificar prolongamento do segmento QT no eletrocardiograma e níveis plasmáticos dos fármacos citados. É contraindicado o uso concomitante.
- Bromocriptina: pode ter as concentrações plasmáticas aumentadas. Verificar concentrações plasmáticas de bromocriptina.
- Carbamazepina: pode ter risco de toxicidade aumentado (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, convulsão e coma). Reduzir dose da carbamazepina em 25% no início do tratamento com claritromicina e ajustar conforme sintomas clínicos e concentrações séricas de carbamazepina.
- Ciclosporina: pode ter risco de toxicidade aumentado (disfunção renal, colestase e parestesia). Realizar concentrações plasmáticas de ciclosporina, ajustar a dose se necessário e acompanhar toxicidade da ciclosporina.
- Cilostazol: pode aumentar a exposição sistêmica do cilostazol. Monitorar toxicidade do cilostazol.
- Colchicina: pode ter concentrações plasmáticas e risco de toxicidade aumentados. Evitar o uso concomitante, mas se este for necessário, observar sinais e sintomas de toxicidade da colchicina (dor abdominal, vômito, diarreia, febre e pancitopenia).
- Darunavir, delavirdina, lopinavir, ritonavir: pode ocorrer aumento das concentrações plasmáticas de claritromicina. Observar pacientes quanto aos efeitos adversos da claritromicina. Verificar função renal. Em pacientes com depuração de creatinina endógena (DCE) entre 30 e 60 mL/minuto, reduzir a dose de claritromicina em 50%; em pacientes com DCE menor que 30 mL/minuto, reduzir a dose em 75%.

- Ergotamina e análogos: pode ocorrer aumento do risco de ergotismo agudo (náusea, vômito, isquemia vasoespástica). Uso contraindicado.
- Digoxina: pode resultar em toxicidade da digoxina (náusea, vômito e arritmias). Uso concomitante deve ser evitado, mas se este for necessário, verificar níveis séricos de digoxina e considerar diminuição da dose.
- Efavirenz: pode aumentar o risco de exantema. Considerar o uso de outro antibiótico macrolídeo, como azitromicina.
- Estrogênios: podem ter aumentadas suas concentrações plasmáticas. Observar sinais e sintomas desse aumento (hipertensão, cefaleia, tromboembolismo, depressão, ganho de peso, retenção de líquidos, dor abdominal aguda, flatulência ou distensão abdominal por gases).
- Fenitoína: pode haver aumento do risco de toxicidade (ataxia, hiperreflexia, nistagmo e tremor). Acompanhar as concentrações plasmáticas da fenitoína.
- Fentanila: pode ter os efeitos opioides intensificados ou prolongados (depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória). Pode ser necessário ajustar dose da fentanila.
- Fluoxetina: pode resultar em delírios e psicose. Evitar uso.
- Glipizida: pode aumentar o risco de hipoglicemia. Uso com precaução, especialmente em diabéticos com insuficiência renal moderada. Considerar monitoria adicional de glicemia.
- Indinavir: pode ocorrer aumento nas concentrações de claritromicina e/ou indinavir. Precaução no uso.
- Itraconazol: pode aumentar as concentrações de ambos. Verificar toxicidade da claritromicina e do itraconazol.
- Metilprednisolona, prednisona: pode aumentar o risco de sintomas psicóticos. Acompanhar o comportamento do paciente. Considerar uso de outro antibiótico.
- Nevirapina: pode diminuir as concentrações de claritromicina. Utilizar outro antimicrobiano, como azitromicina.
- Paroxetina: pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclônus, mudanças do estado mental). Acompanhar o paciente e considerar a redução da dose da paroxetina.
- Repaglinida: pode aumentar a exposição e a concentração plasmática de repaglinida. Ajuste de dose da repaglinida pode ser necessário. Avaliar concentração de glicose.
- Rifabutina: pode resultar em concentrações plasmáticas subterapêuticas de claritromicina e aumentar o risco de toxicidade da rifabutina (exantema, distúrbios gastrintestinais, anormalidades hematológicas). Precaução no uso. Avaliar eficácia terapêutica e toxicidade.
- Saquinavir: pode ter níveis séricos aumentados. Observar toxicidade do saquinavir.
- Tacrolimo: pode ter toxicidade aumentada (nefrotoxicidade e hiperglicemia). Verificar concentrações plasmáticas de tacrolimo e sinais de toxicidade dele. Reduzir dose do tacrolimo se necessário.
- Tolterodina: pode ter a biodisponibilidade aumentada em indivíduos com atividade deficiente do citocromo P450 2D6.
- Trazodona: pode ter níveis plasmáticos aumentados. Considerar utilização de doses menores de trazodona. Observar efeitos adversos da claritromicina.
- Varfarina: pode aumentar o risco de sangramento. Verificar tempo de protrombina. Pode ser necessário ajustar dose da varfarina.
- Verapamil: pode aumentar o risco de hipotensão e/ou bradicardia. Acompanhar paciente e ajustar a dose do verapamil.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar que não há restrições quanto ao uso com alimentos.

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses para evitar resistência bacteriana.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar entre 15 e 30 °C, em recipientes fechados e protegido da luz.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta número elevado de interações de medicamentos e deve ser realizada pesquisa específica sobre este aspecto ao introduzir ou descontinuar este ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

CLAVULANATO DE POTÁSSIO (ver AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO)

CLINDAMICINA (ver CLORIDRATO DE CLINDAMICINA E FOSFATO DE CLINDAMICINA)

CLOFAZIMINA

Silvio Barberato Filho e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: item 5.2.3

Apresentação

- Cápsula de 50 mg e 100 mg.

Indicações^{1, 3}

- Hanseníase, em terapia múltipla (multibacilar).
- Hanseníase com bacilos resistentes a dapsona (adultos).
- Eritema nodoso hansênico.

Contraindicação³

- Hipersensibilidade à clofazimina.

Precauções^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal e hepática (ver apêndice C) e sintomas gastrointestinais prévios.
 - lactação (ver Apêndice B).
- O fármaco induz alteração de coloração cutânea (de rosa a castanho-escuro), de mucosas, de líquidos orgânicos e de lentes de contato gelatinosas. É reversível, mas pode demorar meses ou anos para retornar à cor normal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1-4, 41}

Crianças

Hanseníase multibacilar

- Até 30 kg: 1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, combinada a dapsona 1,5 mg/kg/dia, por via oral, a cada 24 horas, e uma dose mensal supervisionada de rifampicina 10 a 20 mg/kg, clofazimina 5 mg/kg e dapsona 1,5 mg/kg, todos por via oral, durante 12 meses.
- De 30 kg ou mais: 50 mg, por via oral, a cada 48 horas, com dapsona 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, e uma dose mensal supervisionada de rifampicina 450 mg, clofazimina 150 mg e dapsona 50 mg, todos por via oral, durante 12 meses.

Eritema nodoso hansênico

- Dose de 100 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas, por no máximo 3 meses. De 4 a 6 semanas de tratamento podem ser necessárias até o início dos efeitos.

Adultos**Hanseníase multibacilar**

- 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, combinada a dapsona 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, e uma dose mensal supervisionada de rifampicina 600 mg e clofazimina 300 mg, ambos por via oral, durante 12 meses.

Tratamento de hanseníase dapsona-resistente

- 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 anos, com um ou mais han-senostáticos, seguido por monoterapia com clofazimina 100 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Eritema nodoso hansênico

- Dose de 100 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas, por no máximo 3 meses. De 4 a 6 semanas de tratamento podem ser necessárias até o início dos efeitos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Biodisponibilidade: 70%. Alimentos aumentam a absorção.
- Início de efeito: 3 a 14 dias; em eritema nodoso: 4 a 6 semanas.
- É amplamente armazenado em tecido adiposo.
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida: 70 dias.
- Excreção: fecal (11% a 59%).

Efeitos adversos ¹⁻³

- Mais comuns: alteração da coloração da pele e do cabelo, pele seca, prurido e exantema; distúrbios gastrintestinais, náusea e vômito; alteração da coloração da conjuntiva, da córnea e dos fluidos corporais.
- Mais graves: obstrução intestinal, hemorragia gastrintestinal; sintomas gastrintestinais graves; depósito de clofazimina no cristalino; depressão reativa em consequência da alteração da coloração da pele; enfarte esplênico.
- Outros: erupções acneicas, xeroftalmia, fotossensibilidade, hiperglicemia e perda de peso.

Interações de medicamentos ³

- Antiácidos (contendo sais de alumínio e magnésio): podem resultar em diminuição da concentração plasmática de clofazimina. Evitar o uso concomitante.
- Fenitoína: pode resultar em diminuição da concentração sérica de fenitoína e perda de eficácia. Avaliar eficácia e níveis séricos da fenitoína. Pode ser necessário ajustar dose.
- Suco de laranja: pode resultar em diminuição da concentração plasmática de clofazimina. Evitar o uso concomitante.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para ingerir com alimentos (exceto suco de laranja) para evitar desconforto estomacal e melhorar a absorção.
- Orientar para procurar uma Unidade de Saúde em caso de sintomas de depressão ou gastrintestinais.
- Alertar para a possibilidade de ocorrer alteração, com reversão, na coloração cutânea e dos olhos. Pode demorar meses ou anos para retornar à cor normal.
- Alertar para a possibilidade de também ocorrer alteração na coloração de fezes, urina, saliva, suor e lágrimas.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, protegido da luz, calor e umidade.

CLOMIFENO (ver CITRATO DE CLOMIFENO)

CLOMIPRAMINA (ver CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA)

CLONAZEPAM

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 13.1

Apresentação

- Solução oral 2,5 mg/mL

Indicações

- epilepsia em crianças (epilepsia mioclônica grave na infância, epilepsia mioclônica juvenil e síndrome de Gasteaut-Lennox; tratamento de segunda escolha).

Contraindicações ^{2, 3}

- Hipersensibilidade a clonazepam ou outros benzodiazepínicos.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Precauções ²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - doença respiratória, porfiria, histórico de dependência de álcool e/ou psicofármacos, depressão, e pacientes em uso de álcool e outros depressores do SNC.
 - pacientes com múltiplos tipos de convulsões (pode ocorrer piora das convulsões).
 - interrupção do tratamento (deve ser gradual, 0,125 mg, 2 vezes ao dia, a cada 3 dias).
- Encontra-se no leite materno, não sendo recomendado o uso em lactantes (ver apêndice B).

Esquemas de administração ⁴

Crianças

Epilepsia

- Até 1 ano: iniciar com dose de 0,25 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose ótima de acordo com a resposta da criança. Dose máxima de manutenção 0,5 a 1,0 mg/dia.
- Entre 1 e 5 anos: iniciar com dose de 0,25 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose ótima de acordo com a resposta da criança. Dose máxima de manutenção de 1 a 3 mg/dia.
- Entre 5 e 12 anos: iniciar com dose de 0,5 mg, por via oral, durante 4 dias; aumentar ao longo de 2 a 4 semanas até dose ótima de acordo com a resposta da criança. Dose máxima de manutenção de 3 a 6 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- 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 33 horas.

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Aumento da secreção salivar e/ou bronquial com risco de problemas respiratórios.
- Amnésia, ataxia, disartria, sonolência, concentração difícil, fadiga, fraqueza muscular, distúrbios de coordenação, labilidade emocional, reação paradoxal (agressividade, ansiedade), vertigem, depressão respiratória, cefaleia.
- Desenvolvimento prematuro de características sexuais secundárias, disfunção sexual.
- Síndrome da boca ardente.
- Incontinência urinária.
- Urticária, prurido, perda de cabelo reversiva, mudanças na pigmentação da pele.
- Distúrbios visuais.
- Trombocitopenia.

Interações de medicamentos ³

- Amiodarona: risco aumentado de toxicidade (confusão, fala indistinta, enurese). Observar sinais de intoxicação. Se presentes, reduzir dose de clonazepam.
- Analgésicos opioides (ex: meperidina, codeína, morfina e fentanila), barbitúricos (ex.: fenobarbital, tiopental): risco de depressão respiratória. Acompanhar os níveis séricos de clonazepam e atentar para sinais e sintomas de toxicidade como sedação, tontura e confusão. Pode ser necessário reduzir a dose de um ou de ambos os medicamentos.
- Carbamazepina, nevirapina, teofilina: podem diminuir concentração plasmática e efeito do clonazepam. Pode ser necessário aumento na dose do clonazepam.
- Desipramina: tem sua efetividade reduzida. Pode ser necessário aumentar doses de desipramina se houver adição do clonazepam e, inversamente, reduzir a dose de desipramina após interrupção do uso do clonazepam.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), teofilina: podem reduzir efetividade do clonazepam pela redução dos níveis plasmáticos. Avaliar alterações nos efeitos terapêuticos e adversos dos benzodiazepínicos. Se houve o uso da erva-de-são-joão antes de cirurgia na qual foi utilizado midazolam, avaliar o paciente quanto a sinais de efetividade reduzida e ajustar dose do benzodiazepínico, se necessário. Rever esquema posológico quando for interrompida a administração simultânea.
- Ritonavir: aumento da concentração plasmática de clonazepam e toxicidade associada (sedação excessiva, confusão). Verificar níveis de clonazepam, avaliar sinais e sintomas de toxicidade. Pode ser necessário reduzir doses de clonazepam.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- 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 comunicação quanto a possibilidade de gravidez.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob 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.

CLORAMBUCILA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: itens 6.1.1

Apresentação

- Comprimido 2 mg

Indicações¹⁻⁴

- Leucemia linfocítica crônica.
- Linfoma Hodgkin e não-Hodgkin.
- Macroglobulinemia de Waldenström

Contraindicações^{1, 3}

- Hipersensibilidade ou prévia resistência a clorambucila.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças (faltam provas conclusivas de eficácia e segurança).
 - porfiria aguda (se o uso for justificável, a excreção urinária de porfobilinogênio deve ser verificada regularmente; se houver aumento, o tratamento deve ser interrompido).
 - reações de hipersensibilidade com erupções cutâneas (substituir clorambucila por ciclofosfamida).
 - após pelo menos 4 semanas de radioterapia ou quimioterapia com outros agentes (evitar o uso ou administrar em doses reduzidas).
 - história de convulsões ou traumas cranianos.
 - história de epilepsia em crianças com síndrome nefrótica.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - lactação (ver Apêndice B).
- A elevação de ácido úrico pode ser prevenida com hidratação oral adequada ou, se necessário, com o uso de alopurinol.
- Verificar sintomas de mielossupressão e realizar contagens sanguíneas regularmente.
- Toxicidade pulmonar.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração²⁻⁴

Adultos

Leucemia linfocítica crônica

- Inicialmente: dose de 100 a 200 microgramas/kg/dia, por via oral, em dose única diária, por 3 a 6 semanas.
- Manutenção: dose de 30 a 100 microgramas/kg/dia, por via oral, em dose única diária, iniciada 4 semanas após o primeiro curso.
- Esquemas alternativos: dose de 400 microgramas/kg/dia, por via oral, em dose única, bi-semanal ou mensalmente. Aumenta-se em 100 microgramas/kg, por via oral, até controle da linfocitose ou observação de toxicidade.

Linfoma não-Hodgkin

- Inicialmente: dose de 100 a 200 microgramas/kg/dia, por via oral, em dose única diária, por 3-6 semanas.
- Manutenção: dose de 30 a 100 microgramas/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

- Inicialmente: dose de 100 a 200 microgramas/kg/dia, por via oral, em dose única diária, por 3 a 6 semanas.
- Manutenção: dose de 30 a 100 microgramas/kg/dia, por via oral, em dose única diária.

Macroglobulinemia de Waldenström

- dose de 6 a 12 mg/dia até ocorrência de leucopenia, então reduzir para 2 a 8 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Absorção rápida e completa pelo trato gastrointestinal, prejudicada pela ingestão com alimentos.
- Pico de concentração: 1 hora.
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida: 1,5 horas.
- Excreção: Renal.

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Anemia, leucopenia, neutropenia (25-33%), pancitopenia, trombocitopenia, leucemia, mielossupressão.
- Eritema multiforme (raro), síndrome de Stevens-Johnson (raro), necrólise epidérmica tóxica (raro), febre.
- Hepatotoxicidade.
- Infertilidade.
- Neuropatia periférica, convulsões; alucinações.
- Pneumonite aguda, toxicidade pulmonar.
- Neoplasia maligna secundária.
- Estomatites.

Interações de medicamentos³

- Vacina oral contra rotavírus humano: aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Em pacientes com leucemia em remissão, a vacinação é permitida após três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações ao paciente^{3, 32}

- Orientar para armazenar este medicamento no refrigerador.
- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Orientar para não interromper o tratamento se houver náuseas e vômitos.
- Evitar proximidade com pessoas resfriadas ou com outras infecções durante o tratamento.
- Orientar para evitar vacinas, especialmente contra poliovírus, ou contato com pessoas próximas que receberam a vacina. Se for imprescindível, usar máscara de proteção.
- Alertar para a necessidade de lavar as mãos com frequência, tomar cuidado para não se envolver em situações que determinem cortes e machucados, e ter inclusive cautela ao realizar higiene pessoal.

Aspectos farmacêuticos^{3, 4}

- Armazenar sob refrigeração, sob temperaturas entre 2 e 8 °C, livre de umidade.
- 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 causar mielossupressão grave e infertilidade.

CLORANFENICOL, PALMITATO DE CLORANFENICOL, SUCCINATO SÓDICO DE CLORANFENICOL

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: item 5.1.11

Apresentações

- Cloranfenicol: cápsula ou comprimido de 250 mg.
- Palmitato de cloranfenicol: xarope 54,4 mg/mL.
- Succinato sódico de cloranfenicol: pó para solução injetável 1 g.

Indicações^{1,3}

- Tratamento alternativo de infecções graves, por bactérias sensíveis, no sistema nervoso central e epiglote aguda em crianças.
- Peste (*Yersinia pestis*).
- Febre tifoide (*Salmonella typhi*).

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao cloranfenicol.
- Porfíria (cloranfenicol está relacionado a ataques agudos de porfíria).

Precauções¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - prematuridade e baixo peso ao nascimento.
 - imaturidade hepática, como em recém-nascidos e prematuros (ocorre acúmulo do fármaco que desencadeia a síndrome cinzenta).
 - neonatos (risco de aplasia de medula óssea; realizar contagem de células sanguíneas e das concentrações plasmáticas do fármaco).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Evitar tratamentos repetidos e prolongados.
- Categoria de risco da gravidez (FDA): C (Ver Apêndice A).

Esquemas de administração¹⁻⁴

Crianças, com funções hepática e renal normais

Infecções por organismos susceptíveis (não susceptíveis a outros antimicrobianos)

Neonatos, com menos de duas semanas

- 25 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa fracionada a cada 6 horas.

Com mais de duas semanas a um ano de idade

- 50 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa fracionada a cada 6 horas.

Acima de 1 ano

- 50 a 100 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, fracionada a cada 6 horas. Reservar a dose maior para infecções graves (meningite, septicemia e epiglote por *Haemophilus*).

Adultos

Infecções por organismos susceptíveis (não susceptíveis a outros antimicrobianos)

- 50 a 100 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, fracionada a cada 6 horas. Reservar a dose maior para infecções graves (meningite, septicemia e epiglote por *Haemophilus*).
- **Nota:** em infecções por *Rickettsia*, recomenda-se que o tratamento seja mantido por 4 dias adicionais após normalidade da temperatura do paciente, para diminuir o risco de recidiva; no caso de febre tifoide, deve ser mantido por 8 a 10 dias adicionais.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção por via oral (90-100%).
- Distribuição plena no líquido.
- 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 ajuste 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.
- Removido por diálise.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Intolerância digestiva, gosto desagradável.
- Supressão medular reversiva e dependente da dose (anemia, trombocitopenia e leucopenia progressivas).
- Neurite óptica (3,5%).
- Anemia aplástica (reação idiossincrática, em potência fatal, que ocorre com a administração por qualquer via).
- Síndrome cinzenta do recém-nascido (cianose, taquipneia, distensão abdominal, vômitos, diarreia, hipotonia, hipotermia e colapso circulatório agudo). Os sintomas da intoxicação iniciam-se 3 a 4 dias do uso do medicamento.

Interações de medicamentos ³

- Ceftazidima: pode ter sua efetividade reduzida. Evitar a associação. Caso necessário, acompanhar a evolução da infecção.
- Ciclosporina: pode ter sua toxicidade aumentada por inibição de seu metabolismo. Verificar níveis de ciclosporina e ajustar dose se necessário.
- Clorpropamida: pode levar a hipoglicemia (com depressão do SNC e convulsões), por aumentar o tempo de meia-vida da clorpropamida. Avaliar a glicose sanguínea e espaçar as doses de cloranfenicol, se necessário.
- Dicumarol: pode ter sua concentração plasmática aumentada, por inibição de seu metabolismo. Verificar a concentração plasmática e os efeitos adversos do dicumarol.
- Fenitoína, fosfenitoína: podem ter sua toxicidade aumentada (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremores) por diminuição de seu metabolismo. Avaliar os níveis plasmáticos, reduzindo dose, se necessário.
- Paracetamol: pode aumentar a toxicidade do cloranfenicol. Acompanhar as concentrações plasmáticas de cloranfenicol e ajustar a dose, se necessário.
- Rifampicina, rifapentina: pode diminuir a efetividade do cloranfenicol, por ter seu metabolismo aumentado. Verificar a concentração de cloranfenicol e ajustar a dose se necessário.
- Tacrolimo: pode ter sua concentração aumentada, com aumento da toxicidade, por redução do metabolismo. Acompanhar os níveis de tacrolimo e seus efeitos adversos (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hiperpotassemia).
- Tolbutamida: pode levar a hipoglicemia (depressão do SNC e convulsões), por aumentar o tempo de meia-vida da tolbutamida. Associação contraindicada. Se necessário, avaliar a glicose sanguínea.
- Voriconazol: pode ter sua concentração plasmática aumentada, por inibição do metabolismo. Acompanhar concentração plasmática e efeitos adversos do voriconazol.

Orientações aos pacientes ³

- Usar com o estômago vazio: uma hora antes ou duas horas após às refeições.
- Orientar para consultar o médico regularmente, por causa da necessidade de acompanhamento de problemas sanguíneos.
- Orientar para procurar assistência médica caso surjam sangramentos.

- Orientar para usar durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar em recipiente fechado à temperatura ambiente, longe do calor umidade e luz direta.
- Na forma liofilizada, o succinato sódico de cloranfenicol é estável sob temperatura ambiente.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Após reconstituição em solução de glicose 5% (pH de 6 a 7,5) é estável por 24 horas.
- 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 risco de aplasia medular pelo cloranfenicol é muito baixo, mas sua gravidade levou ao abandono de seu emprego como primeira escolha.

CLORETO DE METILTIONÍO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicação

- Metemoglobinemia por intoxicações exógenas.

Contraindicações^{1, 3}

- Metemoglobinemia induzida por clorato ou por nitrito (envenenamento por cianeto).
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Anemia hemolítica.

Precauções^{1, 3, 4, 37}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - altas doses (acentuam a metemoglobinemia; avaliar o paciente).
 - insuficiência renal grave.
 - indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (não há melhora de sintomas e pode resultar em hemólise).
 - lactação.
- Evitar injeção subcutânea pelo risco de abscesso necrótico.
- Verificar gasometria, hemólise e nível de metemoglobina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C

Esquemas de administração^{1, 3, 4}

Adultos e crianças

- Dose de 0,1 a 0,2 mL/kg, por via intravenosa, sem diluição (como solução a 1%) ou diluída em soro fisiológico a 0,9%, durante 5 minutos. Pode ser repetido após 1 hora, se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{4, 5}

- Excreção: urina (75%).

Efeitos Adversos^{1, 3, 4}

- Cefaleia, tontura, confusão mental.
- Sudorese.

- Hipertensão, hipotensão.
- Arritmias.
- Náuseas, vômitos.
- Anemia hemolítica
- Metemoglobinemia com altas doses.
- Coloração azulada dos fluidos corporais.
- Hipertermia maligna.

Interações de medicamentos ⁴

- Bupropiona, buspirona, clomipramina, mirtazapina ou venlafaxina: se utilizados recentemente, podem provocar efeitos tóxicos no sistema nervoso central, caso o paciente receba administração intravenosa do cloreto de metiltionínio. O uso concomitante é contraindicado.
- Pode haver interação com exame de oximetria, levando a falso resultado.

Orientações ao paciente ^{1, 4}

- Os fluidos orgânicos podem ficar tingidos de azul. Alertar que pode haver tingimento de pele, mucosas e roupas.

Aspectos farmacêuticos ³

- 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 POTÁSSIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: itens 9 e 10.3

Apresentação

- Solução injetável 19,1% (2,56 mEq/mL).

Indicação ¹⁻⁴

- Hipopotassemia, com ou sem alcalose metabólica.
- Correção do equilíbrio eletrolítico.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipopotassemia.
- Hiperclorêmia.
- Adinamia episódica hereditária.
- Câibras por calor.
- Concentração plasmática de potássio acima de 5 mmol/L.
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- Desidratação aguda.
- Trauma tecidual grave.
- Doença de Addison não tratada.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardíaca, insuficiência renal, insuficiência adrenocortical, úlcera péptica, diarreia grave ou prolongada, compressão esofágica, obstrução intestinal, acidose metabólica aguda, diabetes melito descontrolada.
 - uso de medicamentos que aumentam a concentração plasmática de potássio, tais como diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e ciclosporinas.
 - destruição tecidual extensa como ocorre em queimaduras graves.
- A concentração da solução para infusão intravenosa não deve exceder a 3,2 g (43 mmol/L).
- A infusão rápida é cardiotoxica.
- Fazer monitoria eletrocardiográfica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C

Esquemas de administração ³

Crianças

- Inicial: dose de 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.
- Administração intravenosa intermitente de 0.5 a 1 mEq/kg/dose; infundida a 0.3 a 0.5 mEq/kg/h; máximo de 1 mEq/kg/h e 30 mEq por dose. Dose máxima: 3 mEq/kg/dia.

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 mEq/L: 20 a 40 mEq/hora, em infusão intravenosa, com monitoria cardíaca contínua; 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Excreção: renal (90%).

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Dor no lugar da injeção, necrólise ao extravasamento.
- Hiperpotassemia, alcalose.
- Fraqueza.
- Confusão, dormência nas mãos, pés ou lábios.
- Transtornos respiratórios, dispneia.
- Ansiedade, cansaço.
- Bradicardia, arritmia.

Interações de medicamentos ³

- Amilorida, antagonistas de receptores de angiotensina II, diuréticos poupadores de potássio, indometacina, inibidores da enzima conversora da angiotensina: risco aumentado de hiperpotassemia. Avaliar potássio sérico.
- Sais de cálcio usados concomitantemente induzem risco aumentado de arritmia cardíaca.

Aspectos farmacêuticos ³

- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução
- Deve ser diluído antes da infusão.
- A solução deve ser armazenada entre 15 e 30 °C. Evitar o congelamento.
- Incompatível com: anfotericina B, diazepam, ergotamina, estreptomicina, fenitoína, metilprednisolona, nitroprusseto de sódio. Somente utilizar se a solução estiver límpida.
- Usar as preparações dentro de 24 horas.

CLORETO DE SÓDIO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: itens 9, 10.3

Apresentações

- Solução injetável 0,9% (0,154 mEq/mL)
- Solução injetável 20% (3,4 mEq/mL)

Indicações ¹⁻⁴

- 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 desobstrução 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.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D), insuficiência cardíaca, hipertensão, edema pulmonar e periférico, toxemia gravídica, insuficiência circulatória, hipoproteinemia, doença cirrótica (ver Apêndice C), hipervolemia, obstrução do trato urinário e uso de fármacos que causam retenção de sódio (requerem ajuste de dose).
 - infusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9% durante ou imediatamente após cirurgia (pode resultar em retenção de sódio).
 - hiponatremia dilucional aguda grave (embora soluções hipertônicas possam ser usadas em certos pacientes, 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.
- Observar 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, 4}

- A solução de cloreto de sódio 20% é hipertônica e deve ser diluída antes do uso. Deve ser administrada preferentemente por meio de cateter instalado em veia de maior calibre.
- A concentração e a 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 verificadas.
- 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 relevantes ⁴

- Excesso de sódio é excretado principalmente pelos rins, e pequenas quantidades são perdidas em fezes e suor.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Acúmulo de sódio, edema e acidose hiperclorêmica (doses elevadas).
- Trombose venosa ou flebite.
- Dor local, necrólise tecidual, infecção no lugar da injeção ou em extravasamento.
- Febre.
- Desidratação cerebral que causa sonolência e confusão e resulta em convulsões, coma, transtorno respiratório e morte.
- Sede, redução da salivação e lacrimação.
- Transpiração.
- Taquicardia, hipertensão ou hipotensão.
- Cefaleia, tontura, cansaço, irritabilidade.

- Fraqueza, contração e rigidez muscular.

Aspectos farmacêuticos³

- 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.

CLORETO DE SÓDIO

Ana Cláudia de Brito Passos

Na Rename 2010: item 17.3

Apresentação

- Solução nasal 0,9%

Indicações^{2-4, 11}

- Alívio de congestão nasal.
- Umidificação da mucosa nasal.
- Fluidificação da secreção nasal.

Esquemas de administração^{3,11}

Neonato

- 1 a 2 gotas em cada narina antes da amamentação

Crianças e adultos

- 2 a 6 gotas em cada narina, a cada duas horas.

Efeitos adversos⁸

- Nesta via de administração, o cloreto de sódio não apresenta risco conhecido à saúde.

Orientações aos pacientes⁸

- Orientar para evitar contato do conta-gotas com a pele para não contaminá-lo.

Aspectos farmacêuticos⁸

- 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.

CLORETO DE SUXAMETÔNIO

Orozimbo Henriques Campos Neto

Na Rename 2010: item 1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg.

Indicações¹⁻³

- Relaxamento muscular em procedimentos de curta duração (cirurgia ou ventilação mecânica, endoscopia e eletroconvulsoterapia).
- Intubação endotraqueal, convencional e de sequência rápida.

Contraindicações¹⁻³

- Fase aguda em grandes traumas, grandes queimados.
- História pessoal ou familiar de hipertermia maligna.
- Miopatias, miastenia grave.
- Lesão neuronal motora superior.

- Baixa atividade de colinesterase plasmática, incluindo insuficiência hepática grave.
- Imobilização prolongada, pelo risco de hiperpotassemia.
- Distrofia muscular de Duchenne.
- Glaucoma, cirurgia ocular.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pacientes com miastenia grave (são resistentes ao suxametônio, mas podem desenvolver bloqueio dual – causado pelo desenvolvimento de bloqueio não despolarizante após o bloqueio despolarizante inicial –, resultando em atraso na recuperação; pode ocorrer paralisia prolongada).
 - intoxicação digitálica ou digitalização recente.
 - doença cardíaca, respiratória ou neuromuscular, miopatias, arritmias cardíacas, hiperpotassemia, sepse (risco de hiperpotassemia), paraplegia, lesão da medula ou trauma grave.
 - elevação da pressão intraocular (prevenir lesão ocular).
 - insuficiência hepática grave ou cirrose.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Suxametônio deve ser administrado após indução anestésica porque a paralisia é geralmente precedida de fasciculações musculares dolorosas.
- Taquicardia ocorre com dose única; bradicardia com doses repetidas (em adultos) e na primeira dose (em crianças). Pré-tratamento com atropina reduz bradicardia e salivagem excessiva associada ao suxametônio.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ³

Crianças

Relaxamento muscular em procedimentos cirúrgicos de curta duração

- Dose de 1 a 2 mg/kg, por via intravenosa, inicialmente; na manutenção, 0,3 a 0,6 mg/kg, a cada 5 a 10 minutos, se necessário.
- Dose de 4 a 5 mg/kg, por via intramuscular, para menores de 1 ano. Acima de 4 mg/kg para maiores de 1 ano.
- Dose máxima: 150 mg.

Intubação endotraqueal

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

Adultos

Relaxamento muscular em procedimentos cirúrgicos de curta duração

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

Intubação endotraqueal

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

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Início de efeito – Injeção intramuscular: 1 minuto e 15 segundos a 3 minutos, em adultos, 3 minutos e 30 segundos em maiores de 1 ano e 4 minutos em menores de 1 ano. Injeção intravenosa: 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

- Taquiarritmia, parada cardíaca, bradiarritmia e arritmias cardíacas, especialmente em crianças; hipertensão, hipotensão.
- Hiperpotasemia.
- Hipertermia maligna.
- Bloqueio neuromuscular prolongado, depressão respiratória.
- Rabdomiólise com mioglobulinemia em crianças; mialgia pós-operatória (particularmente em pacientes deambulando após cirurgia, mais comum em mulheres),
- Apneia, broncoespasmo,
- Aumento da pressão intraocular,
- Exantema, urticária, choque.
- Mioglobinúria, mioglobulinemia,
- Aumento na pressão gástrica, particularmente em pacientes deambulando após cirurgia e mais comum em mulheres.

Interações de medicamentos ³

- Amicacina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, canamicina, estreptomicina favorecem a toxicidade do suxametônio (depressão respiratória). Ajustar a dose do suxametônio. Realizar monitoria de pacientes não ventilados quanto à paralisia respiratória.
- Donepezila induz prolongamento do bloqueio neuromuscular. Administrar suxametônio com extremo cuidado antes ou depois da anestesia em pacientes que recebem inibidores de colinesterase. Avaliar sinais de aumento no bloqueio neuromuscular. Reduzir ou interromper ambos os medicamentos se houver sintomas.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) provoca hipotensão e/ou demora na recuperação da anestesia. Manejo: suspender o uso de erva-de-são-joão cinco dias antes de cirurgia.
- Inibidores da colinesterase (distigmina, fisostigmina, neostigmina, piridostigmina): aumento no bloqueio neuromuscular. Evitar suxametônio durante anestesia em pacientes recebendo inibidores colinesterásicos. Pode ocorrer prolongamento da paralisia, requerendo ventilação e suporte até o retorno das funções musculares.
- Lidocaína, pancurônio, quinidina: favorecem a toxicidade do suxametônio, depressão respiratória, apneia. Se for necessário o uso concomitante, fazer monitoria para depressão respiratória e bloqueio neuromuscular prolongado.
- Lítio e metoclopramida levam ao prolongamento do bloqueio neuromuscular. Observar paciente até recuperação.
- Procainamida promove bloqueio neuromuscular excessivo. Reduzir a dose de suxametônio.
- Tiopental: a associação pode causar coagulação intravenosa disseminada. Para evitar esse tipo de coagulação fatal administrar os medicamentos em grandes veias. Se for necessário empregar veias mais finas, insuflar o tubo

com salina e esperar dois ou três minutos entre a administração dos fármacos.

- Vancomicina e sais de magnésio promovem a potência do bloqueio neuromuscular. Ajustar a dose de suxametônio. Ajustar naqueles pacientes que recebem doses altas de sais de magnésio.

Orientações ao paciente ³

- Informar sobre os riscos associados aos pacientes também de doenças cardíacas, asma, tumores, que sofrem de processos alérgicos graves, miastenia grave ou síndrome de Eaton-Lambert. Além destes casos é importante certificar-se dos casos de gravidez e lactação.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 3}

- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Solução injetável requer armazenamento sob refrigeração (2-8 °C).
- Sob refrigeração, a solução diluída é estável por 24 horas.
- Incompatibilidade com: tiopental, pentobarbital, amobarbital, meticilina, metoexital e bicarbonato de sódio.

CLOREXIDINA (ver GLICONATO DE CLOREXIDINA)

CLORIDRATO DE AMIODARONA

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.2

Apresentações

- Comprimido de 200 mg.
- Solução injetável 50 mg/mL

Indicação ²⁻⁴

- Arritmias supraventriculares
- Fibrilação atrial
- Taquicardia e fibrilação ventricular em parada cardíaca refratária a desfibrilação

Contraindicações ^{2-4, 33}

- Hipersensibilidade a amiodarona.
- Hipersensibilidade ao iodo.
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Bradicardia sinusal grave.
- Disfunção grave do nó sinusal e atrioventricular.
- Distúrbio de condução infranodal.
- Choque cardiogênico.
- Episódios de bradicardia com síncope.
- Hipotensão arterial grave.
- Doença pulmonar.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Precauções ^{2-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - disfunção da tireoide.
 - insuficiência cardíaca.
 - porfiria aguda.
 - infusão intravenosa (evitar veia periférica; preferir infusão lenta em cateter central; realizar eletrocardiograma durante infusão).
 - crianças (uso não recomendado).

- idosos (aumento de incidência de ataxia e outros efeitos neurotóxicos).
- insuficiência hepática (ver apêndice C) e insuficiência renal grave.
- lactação (ver apêndice B).
- Podem ocorrer microdeposições de cristais de amiodarona na córnea, causando halo visual e visão borrada, reversiva após a suspensão do fármaco.

Esquemas de administração ^{2, 4}

Adultos

Taquicardia supraventricular, Fibrilação atrial

- 200 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 1 semana, depois reduzida para 200 mg, por via oral, a cada 12 horas por mais 1 semana. Dose de manutenção 200 mg, por via oral, a cada 24 horas ou a menor dose requerida para controle da arritmia.
- Dose inicial 5 mg/kg, por infusão intravenosa, diluída em 250 mL de soro glicosado 5%, durante 20 a 120 minutos sob monitoria eletrocardiográfica. Infusões subsequentes administradas de acordo com a resposta até o máximo de 1,2 g em 24 horas, diluída em até 500 mL de soro glicosado 5%.

Taquicardia e fibrilação ventricular em parada cardíaca refratária a desfibrilação

- 300 mg ou 5 mg/kg, por via intravenosa, diluído em soro glicosado a 5%, após adrenalina. Dose adicional de 150 mg ou 2,5 mg/kg, por via intravenosa, pode ser administrada se necessário, seguida de 900 mg, por infusão intravenosa, durante 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Absorção incompleta e lenta (latência de 30 minutos a 3 horas).
- Biodisponibilidade oral: 50%. Alimento aumenta tanto a extensão quanto a quantidade absorvida.
- Pico plasmático: 3 a 7 horas.
- Efeito após administração intravenosa: 1 a 30 minutos e persiste por 1 até 3 horas.
- Duração da ação: 40 a 55 dias após a suspensão de tratamento.
- Metabolismo hepático (metabólitos com propriedade antiarrítmica).
- Meia-vida de eliminação com terapia crônica oral é bifásica, com redução inicial de 50% em 2,5 a 10 dias; seguido por uma lenta meia-vida de eliminação terminal de 26 a 107 dias.
- Meia-vida de eliminação com terapia intravenosa: 4,2 a 34,5 dias.
- Excreção renal (menos de 1% em forma inalterada) e biliar.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos ^{2-4, 33}

- A maioria dos efeitos adversos são dose dependentes e revertidos com redução da dose, entretanto, em razão de meia-vida longa os efeitos podem persistir ou aparecer após interrupção do tratamento.
- Infiltrado pulmonar e/ou fibrose, pneumonite (1 a 23%).
- Neuropatia periférica (20 a 40%), tremor, cefaleia, 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 (59%), hipotensão (16%).
- Intolerância digestiva, anorexia (25%), náusea/vômito (10 a 33%), obstipação (4 a 9%), alteração do paladar (1 a 3%), aumento enzimas hepáticas (40%), hepatite pelo fármaco (1 a 3%).
- Reação no local de infusão: dor e inflamação.

Interações de medicamentos ^{2, 3, 33}

- Alprazolam, anticoagulantes cumarínicos, aripiprazol, betabloqueadores adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio, budesonida, buspirona, ci-

clorpromazina, clonazepam, clopidogrel, corticosteroides, diazepam, ergotamina e análogos, digoxina, docetaxel, estatinas, estrógenos conjugados, fentanila, fenitoína, lidocaína, midazolam, metotrexato, procainamida, quinidina, teofilina, vincristina: podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas pela amiodarona. Ajustar a dose destes fármacos e observar para sinais e sintomas específicos.

- Antiarrítmicos da classe 1A, cisaprida, fluoroquinolonas, inibidores de protease, loratadina, tioridazina, pimozida: contraindicado o uso concomitante, pelo aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca).
- Fenitoína, nevirapina, rifampicina, rifapentina: pode ocorrer diminuição da concentração plasmática da amiodarona, reduzindo o efeito. Acompanhar sinais e sintomas específicos da efetividade da amiodarona.
- Metronidazol, trazodona: pode ocorrer aumento da concentração plasmática e do efeito da amiodarona. Observar sinais e sintomas específicos e toxicidade da amiodarona.

Orientações aos pacientes ^{3, 33}

- Orientar que pode ser tomado com ou sem alimento
- Orientar para a importância de informar sobre o aparecimento de qualquer sinal de efeito adverso.
- Recomendar o uso de protetor solar continuamente, pelo risco de fotossensibilidade.
- Reforçar a importância de informar a ocorrência de halo visual e visão borrada.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 33}

- Comprimidos devem ser mantidos sob temperatura ambiente (de 15 a 30 °C) e ao abrigo de luz e umidade.
- A solução injetável pode ser diluída em solução de glicose a 5%. Verificar orientação do produtor quanto a informação específica.
- A solução injetável armazenada em recipiente de poliolefina é estável por 24 horas à temperatura ambiente (de 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.

ATENÇÃO: amiodarona apresenta número elevado de interações de medicamentos, por isso é necessário uma pesquisa específica ao avaliar a terapia com este fármaco. Sinais/sintomas de toxicidade: alteração de ECG e PA, letargia, edema de mãos e pés, perda de peso, alterações na função pulmonar, hepática e da tireoide.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA

Tatiana Aragão Figueiredo

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: itens 2.3 e 13.2

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicações ^{1, 2, 4}

- Transtornos e episódios de depressão maior, particularmente quando sedação é necessária.
- Profilaxia de enxaqueca (tratamento intercrises).

Contraindicações ¹⁻³

- Enfarte do miocárdio recente, arritmias cardíacas.
- Insuficiência hepática grave (ver apêndice C).
- Fase maníaca do transtorno bipolar.
- Porfiria.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) nos últimos 15 dias (a troca de um IMAO por tricíclico ou vice-versa deve guardar o intervalo mínimo de 15 dias).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - menores de 12 anos.
 - lactação (ver Apêndice B).
 - cardiopatia, retenção urinária, insuficiência hepática (ver Apêndice C), insuficiência renal crônica (ver Apêndice D), epilepsia, hipertrofia prostática, hipertireoidismo, glaucoma de ângulo fechado, diabete melito, história de hipertensão intraocular, ideação suicida, sintomas de paranoia, transtorno bipolar, esquizofrenia ou distúrbios cognitivos.
 - idosos (reduzir doses).
 - suspensão do tratamento (deve ser gradual).
 - eletrochoque concomitante (pode aumentar os riscos da terapia com eletrochoque).
 - feocromocitoma.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Perigo ao dirigir ou realizar outras tarefas que exijam atenção e coordenação motora.

Esquemas de administração ¹⁻³

Adolescentes

Depressão

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

Adultos

Depressão

- Dose de 25 mg, por via oral, uma vez à noite; a dose pode ser aumentada gradualmente até 75 mg.
- Incrementos semanais subsequentes 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 de resposta devem ser mantidas por 3 a 4 meses, com redução gradual à metade.
- O tratamento deve ser feito durante 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

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

Idosos**Depressão**

- Dose 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.
- Dose de 10 mg três vezes por dia e 20 mg ao deitar, como início do esquema de administração.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Período de latência: usualmente pode levar 2 a 3 semanas para o início da resposta terapêutica.
- Pico sérico em torno de 4 horas. Deve ser dado ao deitar (efeito sedativo máximo durante o sono).
- Meia-vida: 9 a 26 horas.
- Distribuição: atravessa a placenta e se excreta no leite materno.
- Metabolismo exclusivamente hepático, gerando o metabólito ativo nortriptilina.
- Eliminação renal (18% em forma ativa) e fecal (pequena proporção).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hipotensão ortostática (que pode levar a quedas em idosos), lipotímia, distúrbios na repolarização ventricular, transtornos de condução cardíaca, taquicardia, alterações eletrocardiográficas, hipertensão, enfarte do miocárdio.
- Sedação, tontura, insônia, hipomnésia, fadiga, ansiedade, tremores finos de extremidades, disartria, incoordenação motora, desorientação, visão turva, diminuição do limiar convulsivo, sintomas extrapiramidais, sudorese.
- Secura na boca, estomatite, gosto amargo, aumento do apetite, anorexia, dispepsia, diminuição da função hepática, diarreia, obstipação, náusea, vômito.
- Retenção urinária, especialmente em idosos com hipertrofia prostática.
- Efeitos anticolinérgicos: xerostomia, midríase, cicloplegia, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrointestinal, taquicardia, aumento da pressão intraocular.
- Distúrbios comportamentais (especialmente em crianças), confusão, alucinações ou delírio (sobretudo em idosos), cefaleia. Os transtornos confusoriais podem ser acompanhados de ansiedade, alteração no sono, tendências suicidas.
- Leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, púrpura.
- Urticária, angiedema, fotossensibilidade.
- Ganho ou perda de peso, ginecomastia, galactorreia, aumento testicular, alterações dos níveis glicêmicos, diminuição da libido.
- Em dose excessiva aguda ocorrem hipotermia, agitação, confusão, delírio, alucinações, convulsões, hipotensão, taquicardia, acidose metabólica, depressão respiratória e cardíaca, coma e eventualmente morte.

Interações de medicamentos ^{3, 37}

- Álcool e outros depressores do sistema nervoso central, anticoagulantes cumarínicos, fármacos com efeitos anticolinérgicos (anti-histamínicos H_1 , antiparkinsonianos e neurolépticos): podem ter seus efeitos intensificados. Em pacientes recebendo anticoagulante oral, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente avaliado e ajustes da dose do anticoagulante podem ser necessárias.
- Amiodarona, aprindina, azimilida, bepridil, cinacalcete, cisaprida, disopirâmida, dofetilida, dolasetrona, droperidol, espiramicina, fenitoína, fenotiazinas, fluconazol, haloperidol, hidrato de cloral, ibutilida, lidoflazina, mesoridazina, octreotida, pentamidina, pimozida, proclorperazina, sulfametoxazol, tioridazina, trimetoprima, vasopressina, venlafaxina, zolmitriptana: pode levar a aumento da toxicidade da amitriptilina. Acompanhar a concentração

plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo; ajustes da dose da amitriptilina podem ser necessários.

- Amprenavir, antidepressivos, bloqueadores seletivos da recaptção de serotonina, antipsicóticos, cimetidina, contraceptivos orais, dissulfiram, fenfluramina, fosamprenavir, topiramato: aumento de efeito do antidepressivo. Acompanhar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo; ajustes da dose da amitriptilina podem ser necessários.
- Anestésicos gerais, anfetaminas, antiarrítmicos, antibióticos macrolídeos e quinolonas, anti-histamínicos, antimaláricos, bloqueadores adrenérgicos: aumento da toxicidade da amitriptilina. Avaliar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo; ajustes da dose da amitriptilina podem ser necessários.
- Barbitúricos, carbamazepina, erva-de-são-jão (*Hypericum perforatum*), fenitoína, hidrato de cloral, nicotina (tabaco), rifapentina: diminuição de efeito do antidepressivo.
- Carbamazepina e rifapentina: diminuição de efeito da amitriptilina. Verificar as concentrações plasmáticas da amitriptilina; ajustes de dose podem ser necessários.
- Clonidina, betanidina, guanadrel, guanfacina: podem ter seus efeitos diminuídos. Acompanhar a pressão arterial para possível ajuste de dose dos anti-hipertensivos.
- Diazepam: uso concomitante pode levar ao desenvolvimento de deficiências psicomotoras.
- Inibidores da MAO, linezolida: a associação pode levar a neurotoxicidade, convulsões, ou síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclônus, alterações do estado mental).
- Procarbazina: associação com procarbazina pode levar a neurotoxicidade e convulsões.
- Simpaticomiméticos: o uso concomitante com amitriptilina pode levar a hipertensão, arritmia cardíaca e taquicardia. A vasoconstrição proveniente de fármacos alfa-adrenérgicos e de outros simpaticomiméticos é substancialmente reforçada com a presença de antidepressivos tricíclicos. Se estes fármacos são utilizados em associação, um acompanhamento atento e uma redução da dose dos simpaticomiméticos são necessários.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Não fazer uso de bebidas alcoólicas.
- 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.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas. Caso tome o medicamento antes de deitar, se esquecer não use o medicamento pela manhã e espere até a próxima noite.

Aspecto farmacêutico ³

- 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. Acompanhamento contínuo de pressão arterial e frequência cardíaca nas semanas iniciais.

CLORIDRATO DE BIPERIDENO E LACTATO DE BIPERIDENO

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 13.4

Apresentações

- Comprimido 2 mg (cloridrato de biperideno)
- Solução injetável 5 mg/mL (lactato de biperideno)

Indicação

- Distúrbios motores decorrentes do uso de neurolépticos.

Contraindicações ^{1, 3}

- Glaucoma de ângulo fechado.
- Retenção urinária.
- Hipertrofia prostática.
- Miastenia grave.
- Obstrução gastrointestinal, megacólon.

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - discinesia tardia (há piora com o uso de anticolinérgicos).
 - idosos (ajustar a dose).
 - antes de iniciar tratamento (fazer avaliação cognitiva, urológica e cardiovascular).
 - ocorrência de efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos (interromper tratamento).
 - problemas cardiovasculares, epilepsia e insuficiência renal e hepática.
 - retirada (deve ser gradual para reduzir risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Pode induzir problemas psiquiátricos, principalmente na esfera cognitiva.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3, 4}

Adultos

Distúrbios motores decorrentes do uso de neurolépticos

- Dose inicial 1 mg, por via oral, a cada 12 horas, aumentado gradualmente para 2 mg, a cada 8 horas. Dose de manutenção: 2 a 12 mg/dia em doses divididas.
- 2 a 5 mg, por via intramuscular ou injeção intravenosa lenta, a cada 30 minutos. Dose máxima: 20 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Bem absorvido pelo trato gastrointestinal, mas com biodisponibilidade oral de cerca de 30% (extenso metabolismo de primeira passagem)
- Pico sérico: 1-2 horas
- Meia-vida de eliminação: 18-24 horas
- Excreção urinária, em forma ativa e como metabólitos

Efeitos adversos ^{1, 3}

- Obstipação, náusea, xerostomia
- Visão borrada
- Retenção urinária
- Confusão mental, excitação, delírio, tontura, déficit de memória, alucinações, agitação, sonolência
- Taquicardia, arritmias, hipotensão postural

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Cloreto de potássio (comprimido): risco de lesões gastrointestinais. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4}

- 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 a fim de diminuir 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 de placas dentárias em função da xerostomia.
- Alertar para não suspender abruptamente o tratamento.

Aspectos farmacêuticos

- Conservar sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.2

Apresentação

- Solução injetável 0,25% e 0,5%

Indicações ^{1, 3}

- 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.

Contraindicações ^{1-4, 17, 42}

- Hipersensibilidade a bupivacaína, sulfitos ou outros anestésicos do tipo amida.
- Anestesia de bloqueio paracervical em obstetrícia.
- Anestesia espinhal 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 ^{1-4, 9, 11, 17, 42}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - formulação contendo conservante (não usar em anestesia espinhal, epidural ou regional intravenosa).
 - injeção intravenosa acidental (está associada a convulsões e falência cardíaca).
 - epilepsia, porfiria, miastenia grave, hipertireoidismo, insuficiência respiratória, renal (ver Apêndice D) ou hepática (ver Apêndice C).
 - idosos e enfraquecidos (reduzir dose).
 - menores de 12 anos (uso não recomendado).
 - crianças e idosos (risco aumentado da ocorrência de efeito tóxico sistêmico).
 - lactação (ver Apêndice B).

- Bupivacaína tem maior potência cardiodepressora e cardiotoxica do que lidocaína em doses equiefetivas, podendo causar arritmias ventriculares graves e depressão miocárdica após injeção acidental intravenosa de altas doses.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 17, 42}

Crianças

Anestesia local epidural

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

Anestesia regional

- Crianças acima de 12 anos: epidural, dose de 1,0 a 2,5 mg/kg de solução a 0,25% em dose única.

Bloqueio nervoso simpático

- Crianças acima de 12 anos: 20 a 50 mL (50 a 125 mg) de solução a 0,25%, repetida a cada 3 horas, se necessário.

Analgesia regional em pós-operatório

- Peso igual ou inferior a 10 kg: caudal ou epidural, dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/h em infusão contínua de solução 0,1%, 0,125% ou 0,25%.
- Peso maior que 10 kg: caudal, dose de 0,2 a 0,4 mg/kg/h em infusão contínua de solução a 0,1%, 0,125%, ou 0,25%.

Adultos

Anestesia local epidural

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

Anestesia regional

- 10 a 20 mL de solução a 0,25% (25 a 50 mg) ou a 0,5% (50 a 100 mg). Repetir a cada 3 horas, se necessário.

Bloqueio nervoso simpático

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

Analgesia regional epidural contínua

- Infundir dose de 6,25 a 18,75 mg/h de solução a 0,0625 a 0,125%.
- **Nota:** não exceder 175 mg em dose única ou 400 mg em 24 horas. O intervalo mínimo entre as doses deve ser de 3 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2-4, 17, 42}

- Início da ação: 2 a 10 minutos.
- Duração da ação: até 7 horas. A adição de adrenalina diminui o fluxo sanguíneo local, diminui a absorção de bupivacaína e prolonga o efeito anestésico.
- Meia-vida: 1,5 a 5,5 horas (adultos) e 8,1 horas (neonatos).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (5% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1-4, 17}

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

Interações de medicamentos ³

- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): aumento do risco de colapso cardiovascular e retardo da anestesia. Suspender o uso da erva-de-são-joão pelo menos 5 dias antes do procedimento.
- Hialuronidase: aumento da incidência de reações sistêmicas ao anestésico. Acompanhar o paciente.

- Inibidores da ECA: bradicardia e hipotensão com perda da consciência. Observar intensivamente e tratar desequilíbrio hemodinâmicos durante o procedimento.
- Propofol: aumento do efeito hipnótico. Reduzir doses do propofol se paciente recebeu anestesia em tecidos moles.
- Propranolol: aumenta toxicidade da bupivacaína. Verificar sinais de toxicidade da bupivacaína.
- Verapamil: pode ocasionar risco aumentado de bloqueio cardíaco. Avaliar função cardíaca.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para que o paciente informe se perceber os seguintes sintomas: prurido ou urticária, inchaço no rosto ou nas mãos, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, dor no peito, batimento cardíaco irregular, dificuldade para respirar, dormência em lugar diferente da injeção.
- Orientar que o medicamento pode causar dormência no lugar da injeção.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 17, 42}

- Armazenar sob temperatura entre 15 e 30°C. Evitar congelamento.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Não utilizar se a solução apresentar turbidez ou precipitação.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA + GLICOSE

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.2

Apresentação

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

Indicação ¹

- Anestesia espinal.

Contraindicações ^{2, 3, 17, 42}

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

Precauções ^{1-3, 17}

- Usar com cuidado em idosos (reduzir as doses).
- A solução de cloridrato de bupivacaína + glicose é hiperbárica e se difunde na direção da cabeça mais extensivamente do que as soluções isobáricas. A densidade da solução no espaço subaracnoideo e a posição do paciente são os principais fatores determinantes da propagação de bupivacaína; a distribuição de bupivacaína hiperbárica demonstra uma relação dose-dependente.
- Considerar demais precauções listadas na monografia do cloridrato de bupivacaína.

Esquemas de administração ^{3, 17, 42}

Adultos

Anestesia espinal para cesariana

- Dose de 7,5 a 10,5 mg.

Analgesia de parto

- Dose de 6 mg em parto normal.

Anestesia espinal para cirurgia abdominal

- Dose de 12 (cirurgia abdominal baixa) a 15 mg (cirurgia abdominal alta).

Anestesia espinal para cirurgia perineal

- Dose de 7,5 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2-4, 17, 42}

- Início da ação: 4 a 15 minutos.
- Duração da ação: 2 horas. A adição de adrenalina diminui o fluxo sanguíneo local, diminui a absorção de bupivacaína e prolonga o efeito anestésico.
- Meia-vida: 1,5 a 5,5 horas (adultos) e 8,1 horas (neonatos).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (5% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1-4, 17}

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

Interações de medicamentos ³

- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): aumento do risco de colapso cardiovascular e lenta recuperação da anestesia. Suspender o uso da erva-de-são-joão pelo menos cinco dias antes do procedimento.
- Hialuronidase: aumento da incidência de reações sistêmicas ao anestésico. Observar o paciente para sinais de toxicidade.
- Inibidores da ECA: aumentam o risco de bradicardia e hipotensão. A terapia com inibidores da ECA pode ser mantida até a cirurgia, mas os pacientes devem ser intensivamente acompanhados e eventuais desequilíbrios hemodinâmicos durante o procedimento devem ser tratados.
- Propofol: aumento do efeito hipnótico. Reduzir doses do propofol se paciente recebeu bupivacaína em tecidos moles.
- Propranolol: aumento da toxicidade da bupivacaína. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade.
- Verapamil: pode ocasionar risco aumentado de bloqueio cardíaco. Avaliar a função cardíaca.

Orientações aos pacientes ³

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

Aspectos farmacêuticos ^{3, 43}

- 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.
- Manter a temperatura ambiente, até 30 °C.

CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 25**Apresentação**

- Comprimido de 150 mg

Indicações

- Tratamento adjuvante na cessação do tabagismo.

Contraindicações ²⁻⁴

- Crises convulsivas.
- História de descontinuação abrupta de álcool ou sedativos, incluindo benzodiazepínicos.
- Bulimia ou anorexia.
- Transtorno bipolar.
- Hipersensibilidade à bupropiona.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) nos últimos 14 dias.
- Uso de outros produtos contendo bupropiona.

Precauções ^{2-4, 37}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbios mentais e em uso de medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central.
 - idosos, crianças e adolescentes (o risco não está bem definido).
 - insônia.
 - hipertensão, enfarte do miocárdio, tumores do SNC, angina instável, nefropatia (ver Apêndice D), insuficiência hepática (ver Apêndice C) e diabetes tratado com hipoglicemiantes orais ou insulina.
 - lactação (ver Apêndice B)
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C

Esquemas de administração ^{2, 3}

Adolescentes

No tratamento do tabagismo

- dose de 1,4 a 6 mg/kg/dia

Adultos

No tratamento do tabagismo

- dose de 150 mg por dia, por via oral, nos primeiros 3 dias; aumentar para 300 mg por dia, em duas tomadas. Continuar o tratamento por, no máximo, 7 a 9 semanas.

Idosos

No tratamento do tabagismo

- Dose diária máxima de 150 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ²⁻⁴

- Absorção é feita em 80% pelo trato gastrointestinal, atingindo pico sérico em 3 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (87%) e fecal (10%), com 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 e hepática.

Efeitos Adversos ²⁻⁴

- Tontura, cefaleia, insônia, agitação, ansiedade, confusão, tremores, exacerbação de depressão, comportamento hostil, mania, sonolência, visão borrada, zumbidos.
- Dor abdominal, obstipação, náuseas, faringite, xerostomia.
- Alterações de condução cardíaca, enfarte do miocárdio, taquiarritmia, hipertensão ou hipotensão.
- Prurido, exantema, urticária, sudorese, síndrome de Stevens-Johnson.
- Fogachos, disfunção sexual, alteração menstrual.
- Artralgias, mialgias, parestesias.

Interações de medicamentos ²⁻⁴

- Álcool, antipsicóticos, corticosteroides, testosterona: diminuição do limiar para desencadeamento de crise convulsiva.
- Amantadina, levodopa: risco aumentado de efeitos adversos (náusea, vômito, excitação).
- Carbimazol: aumento da hepatotoxicidade. Monitorar o paciente para sinais e sintomas de hepatotoxicidade aguda e testes de função hepática.
- Citalopram, desipramina, flecainida, fluoxetina, haloperidol, metoprolol, nortriptilina, paroxetina, propafenona, risperidona, tioridazina: estes fármacos podem ter seus efeitos potencializados.
- Droperidol: aumento da cardiotoxicidade.
- Efavirenz, lopinavir, nevirapina, rifampicina, ritonavir, tipranavir: a eficácia da bupropiona pode ser diminuída.

- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): aumento do risco de efeitos adversos dopaminérgicos. O uso concomitante não é recomendado, mas caso ocorra, monitorar o paciente para sinais precoces de efeitos adversos dopaminérgicos.
- IMAO (ex. selegilina): os níveis séricos da bupropiona podem ser aumentados. A administração concomitante de bupropiona e IMAO é contraindicada; descontinuar os IMAO pelo menos 14 dias antes de introduzir a bupropiona.
- Linezolida: aumento do risco da síndrome serotoninérgica (hipertermia, hiperreflexia, mioclônus, alteração do estado mental). Monitorar o paciente para sinais e sintomas; caso a síndrome ocorrer, descontinuar os medicamentos e providenciar o suporte e terapia necessários.
- Metoclopramida: aumento do risco de efeitos adversos extrapiramidais; o uso concomitante é contraindicado, mas se o mesmo for necessário, monitorar o paciente em relação aos efeitos extrapiramidais.
- Nicotina (adesivo): aumento do risco de urgência hipertensiva.
- Teofilina: pode ter suas concentrações séricas aumentadas. Reduzir a dose inicial e aumentar gradualmente a dose de teofilina durante o uso concomitante com bupropiona.
- Zolpidem: aumento do risco de alucinações.

Orientações ao paciente ^{2, 3}

- 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.
- Orientar sobre a possibilidade de prejudicar o desempenho de atividades que exijam atenção (como dirigir e operar máquinas perigosas).
- Comunicar ao médico se houver piora dos sintomas de depressão e/ou pensamento suicida e/ou comportamento agressivo.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter ao abrigo de luz e à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.

CLORIDRATO DE CETAMINA

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.1.2

Apresentação

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

Indicações ¹

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

Contraindicações ^{1-4, 17}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, angina e doença cardíaca grave.
- Elevação da pressão intracraniana.
- Elevação da pressão intraocular.
- Histórico de acidente cerebrovascular, trauma cerebral e aneurisma.
- Tireotoxicose.
- Porfíria.
- Alucinações e distúrbios psiquiátricos.

Precauções ^{1-4, 17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso prolongado (pode determinar dependência).
 - histórico de uso abusivo de álcool.
 - administração muito rápida ou dose(s) excessiva(s) (risco de depressão respiratória).
 - Podem ocorrer reações até 24 horas pós-anestésicas: alucinações, delírio, sonhos vívidos, comportamento irracional, confusão mental, sendo essas reações menos comuns em pacientes acima de 65 anos e quando administrado por via intramuscular.
- 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).

Esquema de administração ^{1-4, 17}

Criança e Adulto

Anestesia

Procedimentos curtos

- 1 a 4,5 mg/kg, por via intravenosa, durante pelo menos 1 minuto.
- 4 a 13 mg/kg, por via intramuscular.

Procedimentos longos

- Dose inicial 0,5 a 2 mg/kg, por infusão intravenosa de solução com concentração de 1 mg/mL, infundida a velocidade máxima de 0,5 mg/kg/minuto.
- Dose de manutenção 0,01 a 0,045 mg/kg/minuto, por infusão intravenosa de solução com concentração de 1 mg/mL, ajustada conforme a resposta.
- A diluição pode ser feita com solução fisiológica, solução glicosada a 5% ou água para injeção.

Analgesia

- Dose inicial 4 mg/kg, por via intramuscular.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2-4, 17}

- 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), 12 a 25 minutos (intramuscular), e 15 a 30 minutos (analgesia 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 ^{1-4, 17}

- 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.
- Exantema e hipersensibilidade.

Interações de medicamentos ^{3, 5}

- Bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes (atracúrio, pancurônio, tubocurarina): pode causar bloqueio neuromuscular. Caso uso concomitante com cetamina seja necessário, a dose do bloqueador deve ser ajustada e o paciente deve ser monitorado para depressão respiratória.

- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): pode ocasionar risco aumentado de colapso cardiovascular. O uso da erva-de-são-joão deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.
- Halotano: o uso concomitante pode diminuir a pressão arterial. Utilizar com cautela, a pressão arterial deve ser monitorada.

Orientações aos pacientes ¹⁻³

- Alertar para o possível surgimento de tontura, sonolência e confusão.
- 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 ocorrer sintomas alérgicos (prurido, edema em mãos, rosto, boca, garganta, distúrbios respiratórios), alteração no batimento cardíaco, síncope e dor, hiperemia ou formação de bolhas no lugar da injeção.
- Notificar a ocorrência de tosse, diplopia, enrijecimento dos músculos, náusea, vômito ou perda de apetite, hiperemia ou suave erupção da pele.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter sob temperatura entre 15 e 30 °C, protegido da luz e calor. Não congelar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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 glicose 5%.
- Cetamina e barbitúricos não devem ser preparados na mesma seringa, pois ocorre formação de precipitado.
- Diazepam e cetamina são incompatíveis.

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

Maria Inês de Toledo e Livia Luize Marengo

Na Rename 2010: 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).

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade ao ciprofloxacino ou a qualquer outra quinolona.
- Histórico de doença nos tendões associada ao uso de quinolonas.
- Gravidez a termo.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - histórico de epilepsia ou convulsões (diminui o limiar), miastenia grave.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - crianças e adolescentes (não é antibiótico de primeira escolha; risco de efeitos adversos sobre as articulações).
 - exposição à luz solar (risco de fotossensibilidade).

- alcalinização excessiva da urina (risco de cristalúria).
- uso prolongado (risco de desenvolver colite pseudomembranosa – superinfecção).
- ocorrência de reações psiquiátricas, neurológicas ou de hipersensibilidade (suspender o tratamento).
- lactação (ver Apêndice B).
- Potencial de desenvolver graves reações de hipersensibilidade, inclusive anafiláticas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{2,3}

Crianças de 4 a 17 anos

Infeções sensíveis

- 10 a 20 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima diária: 1,5 g.
- 6 a 10 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas. Dose máxima diária: 800 mg

Adultos

Infeções sensíveis

- 500 a 750 mg, por via oral, a cada 12 horas.
- 400 mg, por via intravenosa, a cada 8 ou 12 horas.

Nota

- 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 ^{3,4}

- Pico de concentração sérica: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 3 a 5 horas.
- Metabolismo: hepático (metabólitos ainda ativos).
- Excreção: renal (30% a 50% em forma inalterada) e fecal.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Náusea, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, diarreia, disfagia, anorexia.)
- Pancreatite.
- Cefaleia, tremor, tontura, distúrbios do sono, depressão, confusão, alucinações, convulsões, parestesia, hipostesia, distúrbios do movimento, astenia.
- Exantema (raramente eritema multifórmico e necrólise epidérmica tóxica), prurido, eritema nodoso, petéquias.
- Vasculite.
- Aumento de ureia e creatinina.
- Fotossensibilidade, reações de hipersensibilidade (febre, urticária, angioedema, anafilaxia).
- Artralgia, mialgia, tenossinovite, inflamação e dano no tendão (especialmente em idosos usando corticosteroides).
- 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 de medicamentos ³

- Probenecida, metoclopramida: aumento do efeito do ciprofloxacino.
- Antiácidos, cátions multivalentes, sucralfato: redução do efeito do ciprofloxacino. Evitar. Se necessário, usar antagonista H₂.
- cafeína, teofilina: aumento dos efeitos tóxicos da teofilina. Excitação do SNC. Evitar. Quando não for possível, ajustar dose de teofilina.
- Ciclosporina: aumento da creatinina sérica. Monitorar concentração de ciclosporina e sinais de rejeição do transplante.

- Anticoagulantes orais: aumento do efeito anticoagulante. Monitorar RNI e ajustar a dose.
- Corticosteroides: aumento no risco de ruptura no tendão (durante ou após o tratamento). Descontinuar o ciprofloxacino se houver sintomas.
- Hipoglicemiantes orais, insulina: hiper ou hipoglicemia. Monitorar a glicemia e se necessário suspender a quinolona.
- Sinvastatina: pode aumentar miopatia e rabdomiólise por diminuição do metabolismo da sinvastatina. Monitorar os sintomas de miopatia e níveis de CK. Suspender se houver suspeita de rabdomiólise.

Orientação ao paciente ³

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Não tomar com leite e derivados. Não tomar nenhum suco contendo cálcio juntamente com o ciprofloxacino. Se utilizar algum medicamento contendo cálcio, tomar o ciprofloxacino 2 horas antes ou 6 horas depois. Não partir, não quebrar e não mastigar o comprimido.
- Pode causar reações alérgicas graves e fotossensibilidade; utilizar filtro solar para proteger-se da exposição ao sol.

Aspectos farmacêuticos ³

- Comprimidos: Armazenar a temperatura ambiente, 15 a 25 °C, e proteger da luz.
- Solução injetável: Armazenar em local fresco, 8 a 15 °C, ou a temperatura ambiente, 15 a 25 °C, e proteger da luz. Não congelar. Medicamento fotosensível.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Ciprofloxacino injetável é compatível com soro fisiológico 0,9%, 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.
- Administrar logo depois do preparo.
- Incompatível com heparina.

CLORIDRATO DE CLINDAMICINA E FOSFATO DE CLINDAMICINA

Fernando de Sá Del Fiol e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: itens 5.1.9; 5.4; 5.6.2.2; 5.6.2.3

Apresentação

- Cloridrato de clindamicina: cápsula de 150 e 300 mg
- Fosfato de clindamicina: solução injetável de 150 mg/mL

Indicações ¹⁻⁴

- Infecções causadas por bactérias anaeróbias e aeróbias gram positivas.
- Pneumocistose.
- Malária por *Plasmodium falciparum* (em esquema com derivados da artemisinina ou dicloridrato de quinina).
- Toxoplasmose.
- Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes alérgicos às penicilinas.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade a clindamicina ou lincosamidas.
- Colite pseudomembranosa prévia.
- Colite ulcerativa e enterite.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - ocorrência de diarreia, cólica abdominal e perda de sangue/muco nas fezes (risco potencial de colite pseudomembranosa; suspender imediatamente o tratamento).
 - recém-nascidos, crianças, idosos e pacientes com atopia.
 - insuficiência renal.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Evitar a administração intravenosa rápida.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1-4, 30, 44, 45}

Crianças

Infecções causadas por bactérias anaeróbias e aeróbias gram positivas

- 8 a 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 6 ou 8 horas, durante 7 a 10 dias.
- 20 a 40 mg/kg/dia, por via intramuscular profunda ou infusão intravenosa, divididos a cada 6 ou 8 horas, durante 7 a 10 dias.

Malária por Plasmodium falciparum

- De 1 a 6 meses:
 - 75 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias, combinada a sulfato de quinina 125 mg, por via oral, a cada 12 horas, nos 3 primeiros dias.
- 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em 1,5 mL/kg de solução glicosada a 5%, infundida em 1 hora, combinada a dicloridrato de quinina 20 mg/kg, por infusão intravenosa durante 4 horas, seguido de 10 mg/kg a cada 8 horas, diluído em 10 mL/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500 mL), ambos durante 7 dias. Assim que o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.
- A partir dos 6 meses (malária grave):
 - 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em 1,5 mL/kg de solução glicosada a 5%, infundida em 1 hora, durante 7 dias, combinada a artesunato de sódio 2,4 mg/kg, por via intravenosa, seguido de 1,2 mg/kg administrado após 12 e 24 horas. Depois, 1,2 mg/kg, a cada 24 horas, durante 6 dias. Assim que o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.
 - 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em 1,5 mL/kg de solução glicosada a 5%, infundida em 1 hora, durante 7 dias, combinada a arteméter 3,2 mg/kg, por via intramuscular, no primeiro dia, seguido de 1,6 mg/kg, a cada 24 horas, por mais 4 dias. Assim que o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.
 - 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em 1,5 mL/kg de solução glicosada a 5%, infundida em 1 hora, combinada a dicloridrato de quinina 20 mg/kg, por infusão intravenosa durante 4 horas, seguido de 10 mg/kg a cada 8 horas, diluído em 10 mL/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500 mL), ambos durante 7 dias. Assim que o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.

Toxoplasmose

- 5 a 7,5 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas, durante 12 meses, combinada a pirimetamina e folinato de cálcio.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes alérgicos às penicilinas

- 20 mg/kg, por via oral ou intravenosa, 1 hora ou 30 minutos antes do procedimento, respectivamente.

Adultos

Infecções causadas por bactérias anaeróbias e aeróbias gram positivas

- 150 a 450 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 1,8 g.

- 0,6 a 2,7 g, por via intramuscular profunda ou infusão intravenosa, a cada 6 a 12 horas. Doses acima de 600 mg devem ser administradas somente por infusão intravenosa.

Pneumocistose

- 300 a 450 mg, por via oral, a cada 6 horas, durante 21 dias, combinada a primaquina.

Malária grave por Plasmodium falciparum

- 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em 1,5 mL/kg de solução glicosada a 5%, infundida em 1 hora, durante 7 dias, combinada a artesunato de sódio 2,4 mg/kg, por via intravenosa, seguido de 1,2 mg/kg administrado após 12 e 24 horas. Depois, 1,2 mg/kg, a cada 24 horas, durante 6 dias. Assim que o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.
- 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em 1,5 mL/kg de solução glicosada a 5%, infundida em 1 hora, durante 7 dias, combinada a arteméter 3,2 mg/kg, por via intramuscular, no primeiro dia, seguido de 1,6 mg/kg, a cada 24 horas, por mais 4 dias. Assim que o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.
- 20 mg/kg, por via intravenosa, diluída em 1,5 mL/kg de solução glicosada a 5%, infundida em 1 hora, combinada a dicloridrato de quinina 20 mg/kg, por infusão intravenosa durante 4 horas, seguido de 10 mg/kg a cada 8 horas, diluído em 10 mL/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500 mL de SG 5%), ambos durante 7 dias. Assim que o paciente estiver em condições de deglutir, a dose diária pode ser administrada em comprimidos, por via oral.

Toxoplasmose

- 600 mg, por via oral, a cada 6 horas, durante no mínimo 6 semanas, combinada a pirimetamina e folinato de cálcio.

Profilaxia de endocardite bacteriana em pacientes alérgicos às penicilinas

- 600 mg, por via oral ou intravenosa, 1 hora ou 30 minutos antes do procedimento, respectivamente.
- **Nota:** Para esquema profilático de toxoplasmose em pessoas com Aids e tratamento de malária por *Plasmodium falciparum* em grávida, consultar, respectivamente, os guias de tratamento de crianças, adolescentes e adultos infectados pelo HIV e o guia prático de tratamento de malária no Brasil.^{30, 44, 45}

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Absorção oral é alta (90%) e não influenciada pela presença de alimentos.
- Pico de concentração em 45 minutos (oral) e 2,5 a 3 horas (intramuscular).
- Meia-vida: 1,5 a 5 horas.
- Metabolismo: predominantemente hepático.
- Excreção: renal (5% a 28%).

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Exantema, dermatite de contato, prurido, xerose cutânea e síndrome de Stevens-Johnson (10%).
- Esofagite, glossite, estomatite, desconforto abdominal, náusea, vômito, dispepsia, gosto metálico na boca (4%), diarreia (10%) e colite pseudomembranosa (0,01% a 1%).
- Hepatotoxicidade.
- Dor local e flebite.
- Neutropenia, eosinofilia, agranulocitose e trombocitopenia

Interações de medicamentos³

- Atracúrio e tubocurarina: podem prolongar o bloqueio neuromuscular, por efeito aditivo. Monitorar o paciente quanto ao nível de bloqueio e diminuir a dose do relaxante muscular, se necessário.

- Ciclosporina: pode ter sua biodisponibilidade diminuída, por mecanismo não conhecido. Monitorar as concentrações de ciclosporina e aumentar sua dose, se necessário.

Orientações aos pacientes ³

- Ingerir com grande quantidade de água.
- Caso surja diarreia, informar ao médico.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar a cápsula e a solução injetável a temperatura de 20 a 25 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Ao usar pela via intravenosa, a concentração final não deve exceder 18 mg/mL. Nunca administrar a solução em bolo.
- 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, filgrastim, fluconazol, alopurinol e ranitidina.

CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA

Tatiana Aragão Figueiredo

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: itens 13.2 e 13.5

Apresentação

- Comprimido 10 e 25 mg.

Indicações ¹⁻⁴

- Depressão.
- Distúrbios do pânico, associados ou não a agorafobia.
- Transtorno obsessivo-compulsivo.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Distúrbios da condução cardíaca e enfarte do miocárdio recente.
- Insuficiência hepática.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Fase maníaca do transtorno bipolar.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) nos últimos 15 dias (a troca de um IMAO pelo tricíclico ou vice-versa deve guardar o intervalo mínimo de 15 dias).
- Porfiria.
- Crianças com menos de 12 anos.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbios obsessivo-compulsivos (a suspensão deve ser gradual; 25% da dose a cada 2 meses).
 - cardiopatas, epiléticos, idosos, portadores de hipertrofia prostática, hipertireoidismo, glaucoma de ângulo fechado, asma, alcoolismo, psicoses, em pessoas com ideias suicidas ou distúrbios da cognição, agravo da depressão.
 - insuficiência renal.
 - eletrochoque concomitante (pode aumentar os riscos da terapia com eletrochoque).

- cirurgia eletiva ou uso de anestesia.
- feocromocitoma.
- lactação (ver Apêndice B).
- Perigo ao dirigir ou realizar outras tarefas que exijam atenção e coordenação motora.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Adultos

Em distúrbio do pânico

- Dose de 5 a 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

- Dose de 25 mg, por via oral, a cada 24 horas. Aumentar, ao cabo de duas semanas, para 100 a 150 mg/dia. Dose máxima de 250 mg/dia.

Em transtorno depressivo

- inicialmente dose de 25 mg/dia, por via oral, com aumento gradual conforme necessário para 100 a 250 mg/dia em doses divididas. Dose máxima de 250 mg/dia.

Idosos

Em distúrbio do pânico e em distúrbio obsessivo-compulsivo

- Iniciar com a dose de 10 mg, por via oral, a cada 24 horas. Aumentar, ao cabo de duas semanas, para 100 a 150 mg/dia.

Em transtorno depressivo

- Iniciar com a dose de 10 mg, por via oral, a cada 24 horas. Aumentar, ao cabo de duas semanas, para 30 a 75 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Absorção oral variável, mas não sofre interferência da alimentação.
- Meia-vida: 19 a 37 horas (em média 32 horas).
- Resposta inicial para distúrbio obsessivo-compulsivo é de 4 a 10 semanas e para depressão é de 2 semanas
- Metabolismo hepático, com expressivo efeito de primeira passagem.
- Excreção renal (51 a 60%) e fecal (24 a 32%).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hipotensão ortostática (que pode levar a quedas em idosos), alterações eletrocardiográficas, arritmias cardíacas.
- Sedação, tontura, insônia, hipomnésia, fadiga, ansiedade, tremores finos de extremidades, disartria, visão turva, diminuição do limiar convulsivo, discinesias, síndrome parkinsoniana, convulsões, sudorese.
- Aumento do apetite, anorexia, dispepsia, anormalidades da função hepática, diarreia, obstipação, náusea, vômito.
- Retenção urinária, especialmente em idosos com hipertrofia prostática.
- Efeitos anticolinérgicos: xerostomia, midríase, cicloplegia, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrointestinal, taquicardia, aumento da pressão intraocular.
- Distúrbios comportamentais, transtornos confusionais, que podem ser acompanhados de ansiedade, alucinações ou delírio (sobretudo em idosos), alteração no sono, cefaleia, mania, tendências suicidas.
- Leucopenia, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, púrpura.
- Exantema, dermatite, prurido, fotossensibilidade.
- Ganho de peso ou perda de peso, ginecomastia, galactorreia, aumento testicular, alterações dos níveis glicêmicos, diminuição da libido, queda de cabelo, secreção inapropriada do hormônio antidiurético, hipertermia.

Interações de medicamentos ^{1, 3, 37}

- Ácido valproico, antidepressivos bloqueadores seletivos da recaptação de serotonina, cimetidina, enalapril, inibidores de protease (amprenavir, fosamprenavir, atazanavir), modafinila, suco de toranja ou pomelo (*grapefruit*): aumento de efeito do antidepressivo. Deve-se monitorar as concentrações plasmáticas do antidepressivo, e, quando necessário, ajustes de doses devem ser efetuados. Acompanhar os sinais e sintomas de toxicidade de antidepressivos tricíclicos (efeitos anticolinérgicos, sedação, confusão, arritmias cardíacas).
- Ademetionina e linezolida: pode levar a síndrome serotoninérgica. O uso concomitante com clomipramina é contraindicado.
- Álcool, anti-histamínicos H_1 , anticoagulantes cumarínicos: podem ter seus efeitos potencializados. Nos pacientes com terapia anticoagulante oral, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorizado. Conseguir uma dose de anticoagulante capaz de produzir o nível desejado de anticoagulação pode ser difícil e frequentes ajustes da dose dos anticoagulantes podem ser necessárias.
- Anfetaminas, bepridil, cisaprida, epinefrina, fenitoína, fluoxetina, paroxetina, fenitoína, formoterol, gatifloxacino, grepafloxacino, halofantrina, lumenfantrina, moxifloxacino, quinidina, vasopressina, venlafaxina: aumentam a toxicidade da clomipramina.
- Carbamazepina, fenitoína, oxibutinina: podem diminuir os efeitos da clomipramina, por aumento do catabolismo. Monitorar as concentrações plasmáticas do antidepressivo para orientar ajustes de doses.
- Clonidina, guanadrel, ioimbina: pode haver diminuição dos efeitos destes fármacos. Monitorar a pressão arterial e, se necessário, ajustar a dose do anti-hipertensivo.
- Diuréticos: aumentam o risco de hipotensão postural.
- Fármacos simpaticomiméticos: o uso concomitante pode levar a hipertensão, arritmia cardíaca e taquicardia. Se estes fármacos são utilizados em associação com clomipramina, deve-se monitorar atentamente e a redução da dose dos simpaticomiméticos pode ser necessária.
- Inibidores da monoamina oxidase (IMAO): a associação pode levar a neurotoxicidade, convulsões, ou síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclônus, alterações do estado mental).
- Lítio: há aumento do risco de toxicidade.
- Maconha (*Cannabis sativa*): a associação pode levar a delírio e taquicardia.
- Nefopam, olanzapina: utilização concomitante com clomipramina pode levar a convulsões.

Orientações aos pacientes ¹⁻³

- 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 ³

- Conservar sob temperatura ambiente, 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. Acompanhamento contínuo de pressão arterial e frequência cardíaca nas semanas iniciais. Não há informação quanto à eficácia e segurança em crianças e adolescentes. Este fármaco apresenta um número muito elevado de interações com medicamentos, sendo necessária uma pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar a clomipramina ou outros medicamentos no esquema do paciente.

CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA

Paula Pimenta de Souza

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 13.4

Apresentações

- Comprimido de 25 mg e 100 mg.
- Solução oral 40 mg/mL.
- Solução injetável 5 mg/mL.

Indicações¹

- Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos.
- Controle de agitação psicomotora, fase aguda de mania em transtorno bipolar, para estabilizar o paciente até que se observem os benefícios do lítio, e em síndromes demenciais, intoxicações exógenas ou síndromes cerebrais orgânicas.
- Sedação de pacientes clínicos em ventilação mecânica, quando em surtos psicóticos associados a doença grave.

Contraindicações^{1-4, 8}

- Psicoses com sintomas negativos.
- Feocromocitoma.
- Depressão medular.
- Depressão do sistema nervoso central.
- Hipersensibilidade a clorpromazina e outras fenotiazinas.
- Coma.
- Histórico de tumores dependentes de prolactina.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - após o controle da crise psicótica
 - suspensão de tratamento prolongado (deve ser gradual).
 - uso prolongado de clorpromazina (não associar anestesia espinal ou epidural).
 - idosos (utilizar as menores doses pelo menor tempo possível).
 - idosos ou enfraquecidos (risco de hipotensão postural).
 - epilepsia (redução do limiar convulsivante). (ver Apêndice B).
 - insuficiência hepática (evitar quando grave) (ver Apêndice C).
 - renal (evitar quando grave) (ver Apêndice D).
 - distúrbios cardiovasculares, cerebrovasculares e doenças respiratórias.
 - doença de Parkinson, infecções agudas, leucopenia, hipotireoidismo, miastenia gravis, hipertrofia prostática e glaucoma de ângulo fechado.
 - histórico de icterícia, síndrome neuroléptica maligna ou câncer de mama.
 - mielografia (descontinuar o uso da clorpromazina no mínimo 48 horas antes).
 - exames laboratoriais para detectar fenilcetonúria e presença de salicilato na urina (podem ter resultado falso-positivo).

- testes de gravidez (medida de gonadotropina coriônica na urina pode ser afetada; pode ocorrer resultado falso-positivo ou falso-negativo).
- Exames de lâmpada de fenda e oftalmoscópico para detectar alterações oculares.
- Pode afetar a habilidade de operar máquinas e dirigir.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2}

Crianças

- de 1 a 5 anos – na crise, dose de 0,5 mg/kg, por via intramuscular, a cada 6 a 8 horas. Dose de manutenção 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 4 a 6 horas, ajustado de acordo com a resposta. Dose máxima diária: 40 mg.
- de 6 a 12 anos – na crise, dose de 0,5 mg/kg, por via intramuscular, a cada 6 a 8 horas. Dose de manutenção 25 a 75 mg, por via oral, a cada 8 horas, ajustado de acordo com a resposta. Dose máxima diária: 75 mg.

Adultos

- Na crise, dose de 25 a 50 mg, por via intramuscular, a cada 6 a 8 horas. Dose de manutenção 75 a 300 mg/dia. Dose máxima diária: 1 g.

Idosos

- Em crise ou em manutenção, a dose deve ser a metade ou um terço da dose de adulto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Boa absorção por via oral. Biodisponibilidade de 32%.
- 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 pode ser detectado no leite materno.
- Pico plasmático: 2 a 4 horas (oral), 1 a 4 horas (intramuscular).
- Meia-vida plasmática: em torno de 30 horas.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Sintomas extrapiramidais, como parkinsonismo, acatisia, distonia aguda. Na administração prolongada, discinesia tardia, potencialmente irreversível
- Delírio, síndrome neuroléptica maligna, estado catatônico.
- Sedação, perturbação da regulação da temperatura corporal, apatia, pesadelos, palidez, excitação, insônia, confusão e convulsões
- Sintomas anticolinérgicos, incluindo xerostomia, obstipação, dificuldade de micção, hipotensão, taquicardia, arritmia, midríase, visão borrada e aumento da pressão intraocular.
- Ganho de peso.
- Síndrome semelhante a lúpus eritematoso sistêmico no tratamento prolongado.
- Agranulocitose, leucopenia, leucocitose, anemia hemolítica, trombocitopenia, distúrbios tromboembólicos.
- Aumento do intervalo QT, arritmia cardíaca.
- Icterícia, íleo adinâmico.
- Fotossensibilidade, exantema, pigmentação da pele, córnea e retina, dermatite de contato.
- Amenorreia, galactorreia e ginecomastia devido a hiperprolactemia, disfunção erétil e raramente priapismo.
- Dor e formação de nódulo no local da administração intramuscular.
- Aumento do risco de fraturas de quadril em idosos

Interações de medicamentos ^{1, 3, 8, 36, 37, 46, 47}

- Acetazolamida e amilorida: aumento do risco de hipotensão.

- Amissulprida: aumento de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, enfarte) por efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT. A administração concomitante de amissulprida e clorpromazina não é recomendada.
- Amitriptilina e clomipramina: aumento do risco de efeitos adversos antitumorais.
- Amodiaquina: aumento da concentração plasmática de clorpromazina. Diminuir a dose do antimalárico.
- Anlodipino, isradipino e nifedipino: aumento do risco de hipotensão.
- Anticonvulsivantes (carbamazepina, etossuximida, fenitoína, ácido valproico): aumento do risco de convulsões por diminuição do limiar convulsivante.
- Atenolol, metoprolol, propranolol e timolol: aumento do risco de convulsões e da toxicidade da clorpromazina (sedação, efeitos extrapiramidais e delírio). Monitorar o paciente e reduzir a dose de um, ou ambos fármacos, se necessário.
- Beladona: aumento da mania, agitação e dos efeitos anticolinérgicos, podendo levar à insuficiência respiratória. Descontinuar o uso de beladona quando do excesso de atividade anticolinérgica.
- Benzatropina, biperideno, prociclidina, triexifenidil: diminuição da concentração plasmática e da eficácia da clorpromazina; aumento dos efeitos anticolinérgicos. O uso rotineiro de anticolinérgicos para reduzir os efeitos extrapiramidais de fenotiazinas não é recomendado. Anticolinérgicos devem ser reservados às situações em que os efeitos extrapiramidais ocorrem e em que a dose da clorpromazina não pode ser reduzida. Reavaliar o uso de anticolinérgicos a cada 3 meses.
- Captopril e enalapril: hipotensão por ação anti-hipertensiva sinérgica. Advertir o paciente do risco de hipotensão postural e instruí-lo a levantar-se devagar. Monitorar a pressão arterial.
- Cisaprida: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A administração concomitante é contraindicada.
- Esparfloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A administração concomitante é contraindicada.
- Etanol: aumento da sedação por efeito aditivo na depressão do sistema nervoso central. Orientar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.
- Fenilalanina: aumento da incidência de discinesia tardia por acúmulo de fenilalanina no cérebro. Monitorar sinais de discinesia tardia.
- Fenobarbital: diminuição da eficácia da clorpromazina por indução do metabolismo hepático. Se a terapia concomitante for necessária, ajustar a dose da clorpromazina para manter ou alcançar seu efeito terapêutico.
- Fentanila, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona: Aumento da depressão do sistema nervoso central e respiratória por efeitos aditivos. Monitorar sinais de depressão respiratória e do SNC, além de hipotensão.
- Fluconazol, fluoxetina, foscarnete: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca).
- Lítio: fraqueza, discinesia, aumento dos sintomas extrapiramidais, encefalopatia e dano cerebral. Monitorar sinais de toxicidade ou sintomas extrapiramidais. Realizar periodicamente a dosagem plasmática do lítio.
- Mesoridazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A administração concomitante é contraindicada.

- Metoclopramida: aumento do risco de reações extrapiramidais. Uso concomitante é contraindicado.
- Metrizamida: aumento do risco de convulsão por redução do limiar convulsivante. O uso de clorpromazina deve ser descontinuado ao menos 5 dias antes da administração de metrizamida.
- Paliperidona, pimozida, quetiapina, risperidona, sertindol, sultoprida, ziprasidona: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A administração concomitante é contraindicada.
- Procarbazina: uso concomitante pode resultar em depressão do sistema nervoso central.
- Tramadol: o uso concomitante pode aumentar o risco de convulsões.
- Trazodona: aumento do risco de hipotensão. Monitorar a pressão arterial. Advertir o paciente a levantar-se devagar, de modo a evitar hipotensão postural.

Orientações aos pacientes ¹⁻⁴

- 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 ^{3, 4}

- Conservar sob temperatura ambiente 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%. Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Não administrar a solução injetável de clorpromazina por sistema de infusão intravenosa de plástico (ex.: PVC). Perda por adsorção de aproximadamente 41%. Utilizar tubos de poliolefinas (ex.: polietileno e polipropileno).
- A manipulação requer uso de máscaras e luvas de borracha, pois pode causar dermatite de contato grave em pessoas sensíveis.

ATENÇÃO: após injeção intramuscular o paciente deve permanecer deitado e sua pressão arterial deve ser monitorada por 30 minutos.

Este medicamento apresenta interações com um grande número de fármacos, com destaque para as interações que podem resultar em aumento do risco de cardiotoxicidade. Assim, uma consulta à literatura específica deve ser realizada antes de incluir este ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

CLORIDRATO DE DAUNORRUBICINA

Larissa Niro

Na Rename 2010: seção 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 20 mg

Indicações ^{1-3, 13}

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemia mieloide aguda.

Contraindicações ^{2, 5}

- Hipersensibilidade a daunorrubicina ou a outros componentes da formulação.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Mielossupressão.
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{1-3, 13}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardíaca prévia ou insuficiência hepática ou renal (ver Apêndice D).
 - radioterapia de tórax ou quimioterapia com altas doses cumulativas de antraciclina ou ciclofosfamida, ou uso de outros agentes cardiotóxicos.
 - manipulação (irritante aos tecidos).
 - leucemias secundárias.
 - lactentes e crianças (mais Suscetíveis à toxicidade cardíaca).
- Associa-se a toxicidade cardíaca relacionada a dose e a grave mielossupressão mesmo em doses terapêuticas.
- Evitar extravasamento.
- Pode ocorrer hiperuricemia secundária à rápida lise das células leucêmicas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração ^{3, 13}**Crianças:***Leucemia linfoblástica aguda (para indução e remissão em terapia combinada)*

- Dose de 25 a 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 anti-neoplásicos)

- Dose de 30 a 60 mg (de daunorrubicina base)/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, nos dias 1 e 3 do ciclo.

Adultos:*Leucemia linfoblástica aguda*

- Dose de 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 mieloide aguda

- Dose de 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.

Nota:

- Em 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 acumulada não pode exceder 300 mg/m² em crianças com mais de 2 anos.
- A dose acumulada não pode exceder 400 a 600 mg/m² em adultos.
- Administração somente intravenosa, em injeção durante 1 a 5 minutos ou por infusão (em 100 mL de solução de glicose a 5% ou solução fisiológica) durante 15 a 30 minutos.
- Em caso de extravasamento: aplicar gelo imediatamente por 30 a 60 minutos; após alternar a cada 15 minutos no primeiro dia. Elevar a extremidade por 24 a 48 horas.
- Ajuste de dose para pacientes geriátricos: 30 mg (de daunorrubicina base)/m².

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Distribuição: ampla distribuição no corpo especialmente nos rins, fígado, coração e baço. Não atravessa a barreira hematoencefálica.
- Biotransformação: rápida (no prazo de 1 hora) no fígado para produzir o metabólito ativo, daunorrubicinol.
- Metabolismo: hepático e outros tecidos.
- Excreção: fecal: 40%; renal: 25%.
- Meia-vida de eliminação: 14-20 horas.

Efeitos adversos ^{2, 3}

- Alopecia reversiva, reações alérgicas cutâneas (raras), hipercromia ou hipermia.
- Náuseas, vômitos (50%), esofagite, estomatite, diarreia, ulceração gástrica.
- Coloração vermelha da urina.
- Cardiotoxicidade (mais frequente em adultos).
- Hiperuricemia.
- Leucopenia, trombocitopenia, mielossupressão (dose dependente).

Interações de medicamentos ¹⁻³

- Clozapina: aumento de efeito/toxicidade de daunorrubicina. Aumento do risco de agranulocitose. Evitar o uso concomitante.
- Trastuzumabe: aumento de efeito/toxicidade de daunorrubicina. O uso concomitante de trastuzumabe e antraciclina pode determinar um aumento do risco de disfunção cardíaca. A descontinuação do trastuzumabe deve ser fortemente considerada em pacientes com diminuição da função ventricular esquerda clinicamente significativa.
- Vacinas com vírus vivos: o uso concomitante de vacinas com vírus vivos pode resultar em aumento do risco de infecção pelo vírus vacinal. Pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva não devem ser vacinados com vacinas de vírus vivos.
- Vacina oral de rotavírus humano: o uso concomitante de vacina contra rotavírus pode resultar em aumento do risco de infecção pelo rotavírus. A vacina contra o rotavírus é contraindicada em pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Orientar para não interromper o uso do medicamento na presença de náuseas e vômitos.
- Orientar para evitar vacinas, 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 ferimentos, 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.
- Alertar para antes do início do tratamento identificar história prévia de hipersensibilidade a daunorrubicina, gravidez e lactação.
- Notificar imediatamente se ocorrer febre, tosse ou rouquidão, dores lombares, disúria.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 4}

- Embalagem e armazenamento: armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao menos que haja outra especificação do produtor. Proteger da luz.
- Todo pó ou solução de daunorrubicina que entrar em contato com a pele ou mucosas deve ser retirado completamente com água ou sabão.
- 21,4 mg de daunorrubicina equivalem a 20 mg de daunorrubicina base.

- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir o pó no frasco original com 4 mL de água para injeção (5 mg/mL). Soluções reconstituídas são estáveis por 24 horas sob temperatura ambiente ou 48 horas entre 2 a 8 °C. Proteger da luz.
- Após reconstituição, 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.
- 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 necrólise 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 e está associada a dose acumulada superior a 400-500 mg/m² em adultos e 300 mg/m² em maiores de 2 anos. Mielossupressão grave ocorre em doses terapêuticas, induzindo infecções ou hemorragia.

CLORIDRATO DE DOBUTAMINA

Marta Maria de França Fonteles

Na Rename 2010: item 14.6

Apresentação

- Solução injetável 12,5 mg/mL

Indicações¹⁻⁴

- Segunda escolha em choque cardiogênico e choque séptico, como alternativa a dopamina.

Contraindicações^{3-5, 7}

- Hipersensibilidade a dobutamina e aos sulfitos.
- Impedimento de ejeção cardíaca tais como estenose subaórtica hipertrófica idiopática.
- Uso concomitante com isocarboxazida e linezolida.

Precaução³⁻⁶

- Usar com cuidado nos casos de:
 - arritmia, enfarte do miocárdio, doença da artéria coronária grave e choque cardiogênico complicado por hipotensão grave.
 - hipovolemia (deve ser revertida antes de iniciar o uso da dobutamina).
 - uso recente de betabloqueadores (pode comprometer a eficácia da dobutamina).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Seu uso exige acompanhamento constante de ECG, pressão arterial e potássio sérico.
- Não é recomendado o uso prolongado intermitente.
- Fator de risco na gravidez (FDA): B

Esquema de administração ^{2, 3}

- Deve ser diluída em concentrações de 0,25 a 5 mg/mL com glicose 5% + cloreto de sódio 0,45%, glicose 10%, cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% + cloreto de sódio 0,9% ou Ringer + lactato.

Neonatos

- 2,5 a 20 microgramas/kg/min, por via intravenosa. Dose máxima: 20 microgramas/kg/minuto.

Crianças e Adultos

- 2,5 a 20 microgramas/kg/min, por via intravenosa. Dose máxima: 40 microgramas/kg/minuto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 11}

- Início da ação: 1 a 2 min.
- Duração da ação: 10 min após dose única e até 1 semana após dose múltipla.
- As concentrações plasmáticas de dobutamina no estado estacionário são atingidas cerca de 10 a 12 minutos após o início de uma infusão.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2 min.
- Metabolismo: tecidual e hepático, primariamente por conjugação com ácido glicurônico e metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT).
- Excreção: renal (66%), fezes (20%).

Efeitos adversos ^{2-4, 11}

Graves

- Angina (1% a 3%), arritmia cardíaca, miocardite eosinofílica (até 7%).
- Trombocitopenia (raro).

Comuns

- Dor no peito, hipertensão (7.5%), palpitação, taquicardia (aproximadamente 10%), arteriosclerose coronária, fibrilação ou *flutter* atrial são fatores de risco para desenvolver rápida resposta ventricular.
- Reação no lugar da injeção, possivelmente devido ao sulfito de sódio na formulação, tais como: exantema, eritema, prurido e flebite; necrólise na pele; broncoespasmo
- Hipopotassemia.
- Náusea (1%-3%), vômito.
- Cefaleia (1% a 3%).
- Incontinência urinária (em doses elevadas por 10 minutos de infusão)
- Desordens na coagulação sanguínea (podem ocorrer com infusões contínuas durante vários dias).
- Parestesia, câibras nas pernas.
- Dispneia (1%-3%)

Interações de medicamentos ³

- Carvedilol: pode reduzir a eficácia da dobutamina. Se necessário uso concomitante, intensificar a monitoração da pressão arterial e frequência cardíaca.
- Isocarboxazida: pode ocorrer crise hipertensiva. Uso concomitante é contraindicado. Caso seja necessário o uso combinado, monitorar a pressão arterial e verificar incidência frequentes de cefaleia ou palpitações, sintomas indicativos de crise hipertensiva. Caso ocorra a crise, descontinuar o inibidor da MAO e administrar 5 mg de fentolamina lentamente por via intravenosa.
- Linezolida: pode resultar em aumento dos efeitos hipertensivos. É contraindicado o uso concomitante sem monitorar eventuais aumentos na pressão arterial. Em pacientes tratados com linezolida, a dose inicial de dobutamina deve ser reduzida e posteriormente ajustada para alcançar a resposta terapêutica desejada.

Orientações aos pacientes ³

- Medicamento restrito para uso hospitalar.

- Avisar imediatamente o médico se detectar algum destes efeitos: batimento cardíaco lento, rápido ou irregular; dor no peito, transtorno respiratório, urticária ou erupção cutânea grave.

Aspectos farmacêuticos ³⁻⁵

- Antes da diluição, armazenar a temperatura ambiente (15 a 30 °C). Não congelar, pode causar cristalização.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Pode ser diluída em solução glicosada a 5%, solução de cloreto de sódio 0,9% ou Ringer + lactato.
- Após sua preparação, a solução para infusão intravenosa se mantém estável por 24 h a temperatura ambiente e 48 h sob refrigeração.
- A solução altamente concentrada (500 mg/50 mL) se mantém estável por 24 h quando protegida da luz.
- A solução concentrada é límpida, incolor a cor palha pálida, mas pode exibir uma coloração rosa que pode ficar mais forte com o passar do tempo, devido a oxidação do princípio ativo. Porém, não significa perda de sua potência até 24h.
- O pH da solução reconstituída é em torno de 2,5 a 5,5.
- Incompatível com solução de bicarbonato de sódio 5% ou qualquer outra solução alcalina.
- Recomenda-se não misturar na mesma solução contendo outros medicamentos. Possui um número elevado de incompatibilidades físicas com fármacos, como aciclovir, bumetamina, gliconato de cálcio, diazepam, digoxina, foscarnete, varfarina, insulina, fenitoína, entre outros.
- Não se recomenda a administração em Y concomitantemente com outros fármacos alcalinos, como: aminofilina, furosemida e tiopental sódico.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de incompatibilidades, por isso não se recomenda a mistura na mesma solução contendo outros medicamentos, nem a administração em Y concomitantemente a outros fármacos.

CLORIDRATO DE DOPAMINA

Marta Maria de França Fonteles

Na Rename 2010: Item 14.6

Apresentação

- Solução injetável 5 mg/mL

Indicações ¹⁻⁴

- Choque cardiovascular e choque séptico.

Contraindicações ^{1-3, 11}

- Taquiarritmia.
- Fibrilação ventricular.
- Doença cardíaca isquêmica.
- Feocromocitoma.
- Hipertireoidismo.
- Hipersensibilidade à dopamina.

Precauções ^{1-4, 11}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - lactação.

- choques decorrentes de enfarte do miocárdio ou história de doença vascular periférica (usar doses baixas para diminuir o risco de isquemia de extremidades).
- angina pectoris.
- arritmias ventriculares.
- uso recente de inibidores da monoamina oxidase (MAO).
- sensibilidade a sulfitos.
- doença vascular oclusiva.
- extravasamento (risco de isquemia periférica, necrólise tecidual e gangrena).
- crianças sob risco de desenvolver hipertensão pulmonar (pode ocorrer aumento da pressão arterial pulmonar em crianças, com o uso de dopamina, após cirurgia cardíaca, e em prematuros com hipotensão).
- Antes de iniciar a terapia com dopamina, corrigir quadros de hipóxia, acidose metabólica e hipovolemia (manter volume sanguíneo adequado durante o tratamento).
- Podem ocorrer arritmias cardíacas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 11}

Adultos:

Choque cardiovascular e choque séptico

- Dose inicial 2 a 5 microgramas/kg/min, por infusão intravenosa, aumentada gradualmente para 5 a 10 microgramas/kg/min, de acordo com a pressão arterial, débito cardíaco e débito urinário. Em casos graves, até 20 a 50 microgramas/kg/min.
- Durante a descontinuação da infusão pode ser necessária a redução gradual da dose (enquanto expande o volume plasmático com fluidos intravenosos) pois a cessação abrupta pode causar hipotensão grave.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- O fármaco é inativado quando administrado via oral.
- A resposta inicial via intravenosa ocorre em 5 minutos, com duração de 10 minutos após dose única.
- O fármaco possui alto volume aparente de distribuição, atravessando em neonatos a barreira hematoencefálica (não ocorre em adultos) e ultrapassa também a barreira placentária.
- A depuração de dopamina em crianças depende da idade. Crianças menores de 2 anos podem ter uma depuração duas vezes maior que os pacientes pediátricos mais velhos. A maior extensão de depuração de dopamina foi observada em pacientes pediátricos com disfunção hepática e renal.
- O tempo de meia-vida de distribuição é de 1,8 minutos e o volume aparente de distribuição é de 1,81 a 2,45 L/kg. A meia-vida de distribuição em crianças (3 meses a 13 anos) é de aproximadamente 1,8 minutos após um intervalo de infusão de 1 a 20 microgramas/kg/min para 1 a 6 dias.
- Metabolismo hepático, renal e sérico: 75% do fármaco é transformado em ácido homovanílico (metabólito inativo) e 25% em norepinefrina (metabólito ativo).
- Excreção renal: 80%, sendo a maior parte excretada como metabólitos e uma pequena porção é excretada na forma inalterada. A depuração endógena total corporal é de 115 mL/kg/min.
- O tempo de meia-vida plasmática é de 2 minutos, e de eliminação é de aproximadamente 9 minutos (sendo em recém nascidos em torno de 7 min e em crianças em torno de 26 min).

Efeitos adversos ^{1-4, 7, 11}**Requerem atenção médica***Menos comuns:*

- Angina, bradicardia, hipertensão ou hipotensão, palpitações, taquicardia e arritmias ventriculares (especialmente em altas doses), batimentos ectópicos.
- Dispneia.

Raros:

- Hipopotassemia.
- Poliúria.
- Gangrena.

Requerem atenção médica somente se persistirem*Menos comuns:*

- Cefaleia.
- Náusea e vômito.
- Vasoconstrição periférica.
- Hipotensão com tonturas, desmaios, rubor.

Raros:

- Agitação e irritação

Interações de medicamentos ²⁻⁴

- Ergotamina e análogos (ergotamina, ergonovina): o uso associado a dopamina aumenta risco de vasoconstrição periférica e gangrena em mãos e pés, sendo contraindicado (especialmente para a ergotamina). Se a administração for necessária o paciente deve receber monitoria adequado quanto à vasoconstrição periférica (sensação de frio, pele pálida, dor), especialmente nas extremidades, sendo este o provável mecanismo da interação.
- Fenelzina: uso concomitante com dopamina pode resultar em crise hipertensiva (cefaleia, hiperpirexia, hipertensão), sendo contraindicado.
- Fenitoína e fosfenitoína: uso concomitante com dopamina pode resultar em hipotensão e/ou parada cardíaca.
- Isocarboxazida: uso concomitante com dopamina pode resultar em crise hipertensiva (cefaleia, hiperpirexia, hipertensão), sendo contraindicado. Se for necessário o uso concomitante, controlar a pressão arterial e perguntar ao paciente sobre frequentes cefaleias ou palpitações, uma vez que estes sintomas podem anteceder uma crise hipertensiva. Se ocorrer crise hipertensiva, descontinuar o inibidor da MAO e iniciar terapia hipotensiva (5 mg de fentolamina administrado lentamente por via intravenosa)
- Linezolida: pode haver aumento do efeito hipertensivo. Em pacientes em tratamento com linezolida deve-se iniciar a terapia com dopamina em doses baixas, aumentando-as conforme a resposta do paciente, até atingir os resultados esperados.
- Pargilina: uso concomitante de pargilina e dopamina pode resultar em crise hipertensiva (cefaleia, hiperpirexia, hipertensão), devendo ser evitado. Se estes fármacos forem usados em conjunto, deve-se controlar a pressão arterial e perguntar ao paciente sobre frequentes cefaleias ou palpitações, uma vez que estes sintomas podem anteceder uma crise hipertensiva. Se uma crise hipertensiva ocorrer, descontinuar o inibidor da MAO e instituir terapia para baixar a pressão arterial (5 mg de fentolamina administrado lentamente por via intravenosa).
- Selegilina: risco de aumento do efeito hipertensivo. Dopamina deve ser administrada com precaução em pacientes com terapia crônica com selegilina ou que tenham recebido selegilina nas duas semanas anteriores ao início do tratamento.
- Tranilcipromina: uso concomitante com dopamina pode resultar em crise hipertensiva (cefaleia, hiperpirexia, hipertensão), sendo contraindicado.

Orientações aos pacientes ³

- Comunicar o médico se tiver problema de saúde como diabetes, asma, alergias ou problema circulatório ou, ainda, casos de gravidez ou lactação.
- No aparecimento de algum dos seguintes efeitos adversos deve-se comunicar o médico responsável pelo tratamento: dor no peito, taquicardia ou bradicardia, dispneia, cansaço ou fraqueza incomuns, cefaleia, ansiedade, náusea ou vômito.
- Pode ser necessário diminuir lentamente a dose antes de parar completamente.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 ° C.
- O pH da solução da dopamina está entre 4 e 6,4, não devendo ser adicionada a diluentes alcalinos pois pode ocorrer inativação.
- A solução é sensível à luz e deve ser armazenada com proteção específica e sem contato com ar. Descoloração da solução para amarelo a marrom é um indicativo de decomposição e a mesma não deve ser utilizada.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O fármaco é inativado em soluções com bicarbonato de sódio 5% e é incompatível com medicamentos alcalinos como furosemida, tiopental sódico, sais de ferro, insulina, ampicilina, anfotericina B, cefepima, indometacina, aciclovir e aminoglicosídeos.
- Os diluentes utilizados para preparação de solução para infusão intravenosa incluem cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, glicose 5% em cloreto de sódio 0,45%, glicose 5% em Ringer com lactato, lactato de sódio. A diluição deve ser feita imediatamente antes da administração e é estável por até 24 horas após a diluição.
- Para preparar a diluição deve-se adicionar de 400 a 800 mg de dopamina a 250 mL de uma solução diluente apropriada. A solução resultante contém de 1.600 a 3.200 microgramas de dopamina por mL.

ATENÇÃO: durante a terapia, monitorar: a pressão arterial, eletrocardiograma, o débito e frequência cardíaca, balanço hídrico, a cor e temperatura das extremidades, débito urinário (regimes de doses acima de 20 microgramas/kg/min) e, diante de um aumento desproporcional de pressão arterial diastólica, reduza o fluxo da infusão. Se houver hipotensão, comunique imediatamente o médico para possibilitar a redução da dose.

CLORIDRATO DE DOXICICLINA

Maria Inês de Toledo e Livia Luize Marengo

Na Rename 2010: itens 5.1.10 e 5.6.2.2

Apresentação

- Comprimido 100 mg.

Indicações ^{1, 2}

- Infecções causadas por *Rickettsia*, *Chlamidia* (psitacose, ornitose, tracoma, doença inflamatória pélvica, uretrite, salpingite, linfogranuloma venéreo, conjuntivite e prostatite) e *Mycoplasma*
- Tratamento alternativo de sífilis e gonorreia em paciente alérgico à penicilina.
- Peste (*Yersinia pestis*).
- Granuloma inguinal (*Calymatobacterium granulomatis*).

- Brucelose (*Brucella* spp).
- Cólera (*Vibrio cholerae*).
- Primeira escolha para quimioprofilaxia em viajantes que visitarão regiões de alto risco de transmissão de *Plasmodium falciparum* na Amazônia Legal, que permanecerão na região por tempo maior que o período de incubação da doença (e com duração inferior a seis meses) e em locais cujo acesso ao diagnóstico e tratamento de malária estejam a mais de 24 horas.
- Tratamento de segunda escolha de malária por *Plasmodium falciparum*

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade a doxiciclina, tetraciclina ou outros componentes da fórmula.
- Crianças com menos de 8 anos de idade (provoca alterações no crescimento ósseo e durante o desenvolvimento da dentição, com descoloração temporária ou permanente dos dentes e hipoplasia do esmalte).
- Gravidez (ver apêndice A)
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Porfiria.
- Lupus eritematoso sistêmico.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - exposição à luz solar (pode ocorrer fotossensibilidade, manifestada por queimaduras).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - insuficiência hepática: evitar altas doses.

Esquemas de administração ^{1-3, 30}

Adultos e maiores de 8 anos (45 kg)

Infecções por microrganismos sensíveis

- 100 a 200 mg/dia, por via oral, a cada 12 ou 24 horas. A duração de tratamento depende da doença.

Profilaxia de malária por Plasmodium falciparum

- 1,5 mg/kg até 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, iniciado 1 dia antes da viagem e mantido até 4 semanas após o retorno

Tratamento de segunda escolha de malária por Plasmodium falciparum

- De 8 a 10 anos (22 a 29 kg): 100 mg, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante 5 dias, combinada a sulfato de quinina 750 mg, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante os primeiros 3 dias, e primaquina 15 mg, por via oral, em dose única, no 6º dia.
- De 11 a 14 anos (30 a 49 kg): 150 mg, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante 5 dias, combinada a sulfato de quinina 1,25 g, por via oral, dividido a cada 12 horas, durante os primeiros 3 dias, e primaquina 30 mg, por via oral, em dose única, no 6º dia.
- Maiores de 15 anos (≥ 50 kg): 100 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias, combinada a sulfato de quinina 2 g, por via oral, a cada 12 horas, durante os primeiros 3 dias, e primaquina 45 mg, por via oral, em dose única, no 6º dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Não têm absorção prejudicada por alimentos.
- Pico plasmático: 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 15 a 24 horas.
- Metabolismo: parcialmente inativado no trato gastrointestinal por quelação.
- Excreção: urinária (35 a 45%)
- Não é dialisável.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Alterações dentárias: hipoplasia de esmalte e coloração dos dentes.
- Alteração de crescimento ósseo (10%).
- Insuficiência hepática em grávidas com altas doses.
- Esofagite (1 a 10%), dor epigástrica, anorexia, náusea, vômito, diarreia.
- Fotossensibilidade.
- Leucopenia.
- Reações de hipersensibilidade, zumbidos, cefaleia e distúrbios visuais.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Contraceptivos combinados: têm sua efetividade reduzida. Se necessário uso concomitante, empregar outro método contraceptivo.
- Fosfenitoína, penicilinas, rifapentina: redução da efetividade da doxiciclina. Monitorar efetividade do tratamento com doxiciclina. Considerar aumento da dose em pacientes que recebem fosfenitoína ou fenitoína. Ajustar dose em pacientes que recebem rifapentina.
- Isotretinoína: pode resultar em pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana benigna). Monitorar pacientes para sinais de pseudotumor cerebral (cefaleia grave, náusea, vômito e transtornos visuais).
- Metotrexato: aumento no risco de toxicidade pelo metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulcerações em mucosas). Monitorar cuidadosamente para evidência de toxicidade do metotrexato, especialmente se for administrado em doses altas. Considerar substituição da doxiciclina.
- Produtos contendo alumínio, cálcio ou magnésio, subsalicilato de bismuto: redução da efetividade das tetraciclina. Não se recomenda uso concomitante. Se não for possível evitar, administrar tetraciclina pelo menos 1-2 horas antes de produtos contendo alumínio, cálcio ou magnésio. Monitorar paciente quanto à eficácia do antimicrobiano.
- Rifampicina: pode resultar em redução da concentração plasmática da doxiciclina e potencial perda da eficácia da doxiciclina. Monitorar pacientes quanto à resposta ao tratamento. Considerar administração da doxiciclina em combinação com estreptomicina.
- Sais de ferro: redução da efetividade das tetraciclina e do ferro. Administrar sais de ferro pelo menos três horas antes ou duas horas após a dose de doxiciclina.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para ingerir o medicamento junto às refeições da manhã e da noite com um copo cheio de água.
- Não deitar logo após ingerir o medicamento.
- 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.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses, sob risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar a temperatura ambiente (de 15 a 30 °C). Proteger da luz.

ATENÇÃO: no Brasil, onde a malária tem baixa incidência e há predomínio de *Plasmodium vivax* em toda a área endêmica, deve-se lembrar que a eficácia da profilaxia para essa espécie de *Plasmodium* é baixa, não devendo ser recomendada.

CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA

Larissa Niro

Na Rename 2010: item 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 10 mg e 50 mg

Indicações^{1-3, 12, 13}

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemia mieloide aguda.
- Carcinoma de mama avançado.
- Linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin.
- Sarcomas ósseos e não ósseos.
- Neuroblastoma.
- Nefroblastoma avançado.
- Câncer de bexiga, ovário, tireoide, pulmão.
- Estádios avançados de câncer de endométrio, próstata, útero, estômago, pâncreas, fígado.
- Leucemia linfóide crônica.
- Mieloma múltiplo.
- Mesotelioma.
- Tumores de células germinativas de ovário e testículo.
- Carcinoma de cabeça e pescoço.
- Sarcoma de Kaposi relacionado com a Aids.
- Tumor maligno das ilhotas de Langerhans.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade a doxorubicina ou a outros componentes da formulação.
- Mielossupressão pré-existente.
- Doses cumulativas prévias de doxorubicina ou outras antraciclinas.
- Insuficiência cardíaca congestiva e arritmias.
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática.
 - crianças (apresentam maior risco para cardiotoxicidade tardia).
 - prévia radioterapia torácica ou quimioterapia com daunorrubicina ou ciclofosfamida (dose total máxima de 450 mg/m²; demais casos, dose total máxima de 550 mg/m²).
 - extravasamento.
 - associação com citarabina (pode ocorrer colite necrosante).
- Realizar avaliação cardíaca prévia ao tratamento, especialmente em pacientes de alto risco para cardiopatia e em crianças.
- Hiperuricemia secundária pode ocorrer por rápida lise das células leucêmicas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Cuidado especial com o descarte dos dejetos do paciente.

Esquemas de administração ^{2, 3}

Crianças

Leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crônica, leucemia mieloide aguda, sarcoma de Kaposi relacionado a Aids, sarcoma ósseo de Ewing, osteosarcoma, linfomas de Hodgkin avançado, nefroblastoma avançado, neuroblastoma

- Monoterapia: 60 a 75 mg/m², por via intravenosa, a cada 21 dias. Doses menores são recomendadas nos casos de mielossupressão ou infiltração neoplásica medular.
- Em combinação com outro agente quimioterápico: 40 a 60 mg/m², por via intravenosa, a cada 21 a 28 dias.

Adultos

Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica crônica, nefroblastoma avançado, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi relacionado a Aids, tumores em estadio 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, por via intravenosa contínua, a cada 24 horas, dos dias 1 a 4, em combinação com vincristina e dexametasona.

Câncer de mama (terapia adjuvante na 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.

Tumor maligno das ilhotas de Langerhans (em combinação com outro agente quimioterápico)

- 50 mg, por via intravenosa, nos dias 1 e 22 e repetir o ciclo a cada 42 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar (40%) e renal (5 a 12%).
- Meia-vida de eliminação: 1-3 horas.
- Metabolizada no fígado rapidamente (dentro de 1 hora); o metabolismo da doxorubicina leva a produção de radicais livres que contribuem para a cardiotoxicidade.
- Meia-vida de distribuição: aproximadamente 5 minutos.
- Não atravessa a barreira hematoencefálica.

Efeitos adversos ³

- Alterações transitórias eletrocardiográficas, geralmente assintomáticas e autolimitadas.
- Alopecia
- Náuseas; vômitos (21-55%), estomatite, esofagite, mucosite, ulceração do cólon, anorexia.
- Arritmias cardíacas, insuficiência congestiva cardíaca.
- Mielossupressão (75%).
- Coloração vermelha da urina.
- Necrose local ao extravasamento.

Interações de medicamentos ³

- Ciclosporina: pode resultar em aumento da exposição à doxorubicina e ao seu metabólito ativo doxorubicinol.
- Cisplatina: o uso concomitante pode resultar em leucemia. Extremo cuidado ao administrar esta combinação altamente tóxica. Avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios.

- Docetaxel: pode resultar em icterícia colestática e colite pseudomembranosa. O médico deve estar ciente dos potenciais riscos desta interação.
- Estavudina: doxorrubicina inibe o efeito de estavudina. A administração concomitante de doxorrubicina e antirretrovirais análogos de nucleosídeos deve ser utilizada com cautela e apenas se os potenciais benefícios superarem os riscos.
- Fenitoína: pode haver redução na absorção de fenitoína.
- Glicosamina: pode resultar em redução da efetividade da doxorrubicina. Evitar o uso concomitante.
- Paclitaxel: pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas da doxorrubicina e da atividade do seu metabólito, doxorrubicinol. Monitorar concentração plasmática da doxorrubicina.
- Sorafenibe: pode resultar em aumento da exposição à doxorrubicina.
- Trastuzumabe: pode resultar em maior risco de disfunção cardíaca. A descontinuação do tratamento com trastuzumabe deve ser considerada seriamente em pacientes que desenvolvem diminuições significativas na função do ventrículo esquerdo.
- Vacinas com vírus vivos: pode resultar em risco aumentado de infecção pelo vírus da vacina. Pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva não devem ser vacinados com vacina com vírus vivos. Em pacientes com remissão de leucemia, esperar pelo menos 3 meses entre o final da quimioterapia e a vacinação.
- Vacina rotavírus: pode resultar em maior risco de infecção pelo vírus da vacina. A vacina com a vacina de rotavírus é contraindicada em pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva.
- Valspodar: pode aumentar a toxicidade de doxorrubicina. Durante o uso concomitante é indicado a redução de 75% da dose de doxorrubicina em pacientes com câncer.
- Varfarina: o uso concomitante pode aumentar o risco de sangramento.
- Zidovudina: pode resultar em toxicidade hematológica (neutropenia). A administração concomitante deve ser evitada, mas se o uso for necessário, a retirada temporária ou a redução da dose da doxorrubicina ou zidovudina são recomendadas. A contagem de células sanguíneas deve ser monitorada frequentemente incluindo hemoglobina, hematócrito, células brancas e contagem de leucócitos diferencial.

Orientação ao paciente ³

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Orientar para evitar vacinas, 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, disúria.
- Orientar para não interromper o tratamento em caso de náuseas e vômitos.
- Notificar o médico em caso de sangramento incomum ou contusões.
- Cuidar para não se envolver em situações que determinem ferimentos, ou que exponham olhos e mucosas à infecção.
- Identificar antes do início do tratamento história prévia de hipersensibilidade à doxorrubicina, gravidez e lactação.
- Idosos e menores de 2 anos possuem risco maior para cardiotoxicidade.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 12}

- Armazenar o frasco com pó à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, proteger da luz. Não contém conservante.

- Durante a manipulação, atenção para distinguir as diferentes concentrações contidas nos frascos (10 mg e 50 mg).
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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. A solução reconstituída é estável por 7 dias à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, e por 15 dias sob refrigeração entre 2 e 8 °C.
- Após reconstituição, diluir com soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5%. As soluções de doxorrubicina permanecem estáveis por 48 horas se armazenadas entre 2 e 8 °C e por 24 horas, entre 15 e 30 °C.
- Incompatibilidade: heparina, furosemida, dexametasona, fluoruracila, succinato sódico de hidrocortisona, aminofilina, cefalotina.
- O uso de diluentes bacteriostáticos não é recomendado.
- Embora sensível à luz em baixas concentrações, doxorrubicina não está sujeita a fotodegeneração significativa às concentrações clínicas e precaução especial para proteger as soluções da luz durante a administração não parece ser necessária.
- A administração intravenosa deve ser feita durante 3 a 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.
- Muito cuidado deve ser tomado para evitar o extravasamento durante a administração intravenosa devido ao risco de ulceração grave e necrólise local. Enrubescimento facial indica que a injeção está muito rápida.
- Em caso de extravasamento: aplicar gelo imediatamente por 30 a 60 minutos; após alternar a cada 15 minutos no primeiro dia. Elevar a extremidade por 24 a 48 horas.
- A doxorrubicina também pode ser administrada por via intra-arterial e por instilação vesical tópica.
- A solução remanescente após utilização deve ser descartada.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: necrose tecidual grave pode ocorrer em caso de extravasamento durante a administração. Não deve ser administrada por vias intramuscular ou subcutânea. Cardiotoxicidade dose dependente manifestada por insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer durante o tratamento ou meses a anos após a suspensão da terapia. A probabilidade de ocorrência deste evento é de 1 a 20%, correspondendo à variação da dose acumulada de doxorrubicina a partir de 300 mg/m² até 500 mg/m² independente ou não da presença de fatores de risco associados. Leucemia mieloide aguda secundária associa-se ao uso de doxorrubicina. Doxorrubicina pode determinar mielossupressão grave.

CLORIDRATO DE EPINEFRINA OU HEMITARTARATO DE EPINEFRINA

Marta Maria de França Fonteles

Na Rename 2010: itens 4 e 14.6

Apresentação

- Solução injetável 1 mg/mL

Indicação ^{1, 3}

- Anafilaxia (choque anafilático).

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade a aminas simpaticomiméticas.
- Dilatação cardíaca e insuficiência coronária.
- Uso concomitante com ciclopropano, anestésicos hidrocarbonetos halogenados ou anestésicos locais em extremidades, como dedos, pés e orelhas (pode desencadear gangrena nessas áreas).
- Uso concomitante com isocarboxazida, fenelzina e di-hidroergotamina devido ao risco de desencadear crise hipertensiva.
- Não usar em casos onde fármacos vasopressores são contraindicados (ex: tireotoxicose, diabetes, grávidas com pressão arterial acima de 130/80 mmHg, hipertensão e outras doenças cardiovasculares), exceto quando diluído em soluções com anestésicos locais para reduzir a absorção e prolongar a ação.
- Trabalho de parto (ver apêndice A).
- Isquemia cerebral.
- Glaucoma.
- Choque não-anafilático.
- Uso de inibidor da monoamina oxidase dentro das 2 semanas anteriores ao início do uso da epinefrina.
- Arritmia cardíaca.

Precauções ^{1, 3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardíaca, hipertensão, arritmias, doença cerebrovascular, hipertireoidismo, diabete melito, idosos e doença pulmonar crônica.
 - doença de Parkinson e psicose.
 - lactação – avaliar benefício-risco.
 - extravasamento (pode ocorrer necrólise e perda tecidual).
 - uso prolongado ou dose excessiva de epinefrina (produz aumento da glicemia e da concentração plasmática de ácido láctico).
- É recomendado alternar os sítios das injeções, a fim de evitar necrólise devido à vasoconstrição.
- Infusão intravenosa rápida pode causar a morte do paciente, devido à hemorragia cerebrovascular ou arritmias cardíacas.
- Alguns produtos disponíveis no comércio contêm sulfitos como conservantes, substâncias potencialmente alergênicas.
- Inicialmente, a epinefrina administrada por via parenteral pode produzir constrição dos vasos sanguíneos renais e diminuir a formação de urina.
- Fator de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquema de administração ^{1-4, 9, 11}**Crianças****Anafilaxia**

- Menores de 6 meses: 50 microgramas (0,05 mL de solução 1:1.000), por via intramuscular, repetida se necessário a cada 5 minutos de acordo com a pressão arterial, frequência cardíaca e função respiratória.
- De 6 meses a 6 anos: 120 microgramas (0,12 mL de solução 1:1.000), por via intramuscular, repetida se necessário a cada 5 minutos de acordo com a pressão arterial, frequência cardíaca e função respiratória.
- De 6 a 12 anos: 0,25 mg (0,25 mL de solução 1:1.000), por via intramuscular, repetida se necessário a cada 5 minutos de acordo com a pressão arterial, frequência cardíaca e função respiratória.
- Maiores de 12 anos: 0,5 mg (0,5 mL de solução 1:1.000), por via intramuscular, repetida se necessário a cada 5 minutos de acordo com a pressão arterial, frequência cardíaca e função respiratória.

- Menores de 12 anos: 10 microgramas/kg (0,1 mL/kg de solução 1:10.000), por via intravenosa lenta, na velocidade de 1 mL/minuto, se a circulação estiver inadequada.
- Maiores de 12 anos: 0,5 mg (5 mL de solução 1:10.000), por via intravenosa lenta, na velocidade de 1mL/minuto, se a circulação estiver inadequada.

Adultos

Anafilaxia

- 0,5 mg (0,5 mL de solução 1:1.000), por via intramuscular, repetida se necessário a cada 5 minutos de acordo com a pressão arterial, frequência cardíaca e função respiratória.
- 0,5 mg (5 mL de solução 1:10.000), por via intravenosa lenta, na velocidade de 1 mL/minuto, se a circulação estiver inadequada.
- 0,2 a 0,5 mg (0,2 a 0,5 mL de solução 1:1.000), por via subcutânea, a cada 5 minutos conforme necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Não é absorvida por via oral.
- Início da ação: rápido.
- Duração da ação: curta (1 a 2 minutos).
- Meia-vida de eliminação: 1 minuto.
- Metabolismo: é rapidamente inativada e degradada por enzimas hepáticas e de outros tecidos. É metabolizado pela monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT).
- Excreção: renal.
- A epinefrina é capaz de atravessar a placenta e chegar à circulação fetal.

Efeitos adversos ^{1-4, 9}

Graves:

- Arritmia cardíaca, taquicardia, emergência ou urgência hipertensiva.
- Edema pulmonar.
- Hemorragia cerebral.

Comuns:

- Extremidades frias, palpitação, taquicardia.
- Palidez, sudorese.
- Náusea, vômito.
- Ansiedade, apreensão, nervosismo.
- Astenia, tontura, cefaleia, dor nos olhos, tremor.
- Dispneia.
- Angina, fibrilação ventricular, síncope.
- Convulsão.
- Acidose láctica, alteração na glicemia.
- Hipersalivação.
- Trombocitose.
- Nefrotoxicidade, retenção urinária.

Interações de medicamentos ^{1-3, 5}

- Antidepressivos tricíclicos: uso conjunto pode resultar em taquicardia, arritmias e hipertensão, pela inibição da recaptação da norepinefrina. Evitar uso concomitante. Caso seja necessária administração concomitante, monitorar o paciente cuidadosamente e reduzir a dose da epinefrina.
- Betabloqueadores (carvedilol, labetalol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, tertatolol, timolol): uso concomitante pode causar hipertensão, bradicardia e resistência à epinefrina na anafilaxia. Se possível, evitar o uso concomitante; entretanto, se usado, monitorar pressão arterial cuidadosamente; se um betabloqueador não seletivo causar resistência à epinefrina na anafilaxia, glucagon pode ser efetivo em uma dose de 1 mg ou mais por via intravenosa a cada 5 minutos.

- Di-hidroergotamina e alcaloides do ergot: podem causar aumento extremo da pressão arterial. O uso concomitante é contraindicado.
- Entacapona: uso concomitante pode resultar em risco aumentado de taquicardia, hipertensão e arritmias. Deve-se ter cuidado durante a administração, pacientes devem ser monitorados em relação a efeitos cronotrópicos e arritmogênicos elevados da epinefrina.
- Fenzolina: uso concomitante pode resultar em aumento de efeitos hipertensivos. O uso concomitante é contraindicado.
- Halotano: uso concomitante pode resultar em toxicidade ventricular (arritmia ventricular). Monitorar eventuais arritmias.
- Isocarboxazida: pode resultar em crise hipertensiva. O uso concomitante é contraindicado.
- Linezolida: aumento dos efeitos hipertensivos. O uso concomitante é contraindicado.
- Morfina: pode ter sua concentração plasmática aumentada.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 3}

- Epinefrina solução injetável é sensível à luz e deve ser armazenada em recipiente resistente à luz e a temperatura de 15 a 25 °C. Não congelar.
- Não administrar se a solução estiver rosada, marrom, escurecida ou descolorida; ou se houver precipitado.
- É estável em pH em torno de 5,5.
- A presença de metabissulfito de sódio no produto injetável não deve impedir a administração do mesmo em casos de emergência ou situações alérgicas graves.
- Forma sais na presença de ácidos que são prontamente solúveis em água.
- Soluções aquosas são preparadas com cloridrato de epinefrina, mas a dose é fixada pelo conteúdo de epinefrina equivalente: 1,2 mg de cloridrato de epinefrina equivale aproximadamente a 1 mg de epinefrina.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A epinefrina é estável por 24 horas à temperatura ambiente ou sob refrigeração em Ringer e Ringer + lactato, na concentração de 4 mg/L.
- Em soro glicosado 5%, a estabilidade se mantém na concentração de até 87 mg/L, enquanto as soluções de epinefrina em cloreto de sódio 0,9% apresentam estabilidade na concentração máxima de 1 mg/L com atividade, quando mantidas por 24 horas a 5 °C.
- Entre os compostos incompatíveis em solução com a epinefrina citam-se aminofilina, ampicilina, cloranfenicol, corticotropina, ciclosporina, hialuronidase, metilicina, penicilina G potássica, procaina, bicarbonato de sódio (soluções alcalinas) e varfarina. Agentes oxidantes podem destruir a epinefrina.
- Este fármaco apresenta um número elevado de incompatibilidades, por isso recomenda-se consultar a literatura antes de misturá-lo na mesma solução contendo outros medicamentos e antes da administração em Y concomitantemente com outros fármacos.

CLORIDRATO DE ETAMBUTOL

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2010: item 5.2.2

Apresentações

- Comprimido de 400 mg.
- Solução oral 25 mg/mL.

Indicação⁴⁸

- Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina ou a isoniazida ou a pirazinamida.

Contraindicações¹⁻⁴

- Hipersensibilidade ao etambutol.
- Neurite óptica.
- Pacientes incapazes de relatar alterações visuais, como idosos e menores de 5 anos de idade.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - idosos.
 - lactação.
 - crianças abaixo de 13 anos.
- É recomendável realizar exame oftalmológico antes e durante o tratamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração⁴⁸

Crianças e Adultos

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina

- 20 a 35 kg: 400 a 800 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, pirazinamida e estreptomicina, seguido de 400 a 800 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 meses, combinada a isoniazida.
- 36 a 50 kg: 800 a 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, pirazinamida e estreptomicina, seguido de 800 a 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 meses, combinada a isoniazida.
- Acima de 50 kg: 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, pirazinamida e estreptomicina, seguido de 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 meses, combinada a isoniazida.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a isoniazida

- 20 a 35 kg: 400 a 800 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, pirazinamida e estreptomicina, seguido de 400 a 800 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses, combinada a rifampicina.
- 36 a 50 kg: 800 a 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, pirazinamida e estreptomicina, seguido de 800 a 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses, combinada a rifampicina.
- Acima de 50 kg: 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, pirazinamida e estreptomicina, seguido de 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses, combinada a rifampicina.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a pirazinamida

- 20 a 35 kg: 400 a 800 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 7 meses de rifampicina e isoniazida.
- 36 a 50 kg: 800 a 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 7 meses de rifampicina e isoniazida.
- Acima de 50 kg: 1.200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 7 meses de rifampicina e isoniazida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- 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% a 22% inalterada) e urinária (50 a 90%).
- Dialisável

Efeitos adversos¹⁻⁴

- 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.
- Hiperuricemia e desencadeamento de gota.
- Exantema, prurido, urticária, trombocitopenia

Interações de medicamentos³

- Antiácidos contendo compostos de alumínio: podem diminuir as concentrações séricas de etambutol. Administrar com intervalo de pelo menos 4 horas.

Orientações aos pacientes¹⁻⁴

- Alertar para notificar imediatamente ao perceber qualquer distúrbio visual.
- Orientar que pode ser tomado com alimento para diminuir irritação gástrica.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses, sob risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Aspectos farmacêuticos³

- Deve ser mantido em sua embalagem original, bem fechado, ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 15 a 30 °C.

ATENÇÃO: como sinônima para etambutol (nome correspondente à Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura E, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA

Tatiana Aragão Figueiredo

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 13.2

Apresentação

- Cápsula ou comprimido 20 mg.

Indicações¹⁻⁴

- Transtorno depressivo.
- Transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase nos últimos 14 dias.
- Fase de mania da doença bipolar.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - lactação.
 - epilepsia, doença cardíaca, distúrbios hemorrágicos, diabetes melito, susceptibilidade ao glaucoma de ângulo fechado, histórico de mania, transtorno bipolar e pensamentos suicidas.
 - eletrochoque concomitante (pode aumentar os riscos da terapia).
 - uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroides, ácido acetilsalicílico ou outros fármacos que afetam a coagulação.

- Perigo ao dirigir veículo automotor ou ao realizar outras tarefas que exijam atenção e coordenação motora.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ¹⁻³

Adultos

Depressão

- 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.

Distúrbio obsessivo-compulsivo

- 40 a 60 mg/dia, por via oral.

Idosos

Depressão

- 10 mg/dia, por via oral, com aumento para 20 mg após várias semanas de uso. Dose máxima: 60 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- 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 ¹⁻⁴

- Dispneia, cefaleias, distúrbios do sono, tonturas, ataxia, tremores, convulsões, alucinações, mania, confusão, agitação, ansiedade, ataques de pânico, ideação suicida, tonturas, ansiedade, arrepios, aumento da sudorese, convulsões, alucinações, confusão, agitação, efeitos extrapiramidais, palpitações.
- Efeitos cardiovasculares como bradiarritmia, insuficiência cardíaca, hipertensão, taquiarritmia.
- Insônia/sonolência, ansiedade.
- Náuseas, vômito, xerostomia, hemorragia gastrointestinal, estomatite, hemorragia digestiva, distúrbios gastrointestinais, anorexia com perda de peso.
- Hipotensão postural, retenção urinária, midríase, distúrbios visuais.
- Disfunção sexual, incluindo ejaculação precoce, anorgasmia, diminuição da libido, galactorreia, hipertrigliceridemia, hipoglicemia, hiponatremia, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.
- Alopecia, erupção cutânea, urticária, angioedema, fotossensibilidade, artralgia, mialgia.
- Vasculite, distúrbios hemorrágicos incluindo equimoses e púrpura.

Interações de medicamentos ^{3, 37}

- Alprazolam, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, aripripazol, carbamazepina, clozapina, digitálicos, fenitoína, haloperidol, metoprolol, risperidona, trazodona: têm sua toxicidade aumentada. O uso concomitante não é recomendado.
- Anticoagulantes, antiplaquetários, clozapina, galantamina: têm seus efeitos potencializados. Monitorar sinais de sangramento ao usar fármacos que afetam a coagulação. Monitorar a toxicidade por galantamina, quando usada de forma concomitante: anorexia, náuseas, vômitos, tonturas, arritmias ou hemorragia digestiva.
- Anti-inflamatórios não-esteroides (AINE): aumento do risco de sangramento. Cuidado ao combinar fluoxetina com AINE; monitorar sinais de sangramento.
- Bepridil, ciclobenzaprina, cloroquina, clorpromazina, dolasetrona, droperidol, enflurano, eritromicina, espiramicina, fluconazol, gemifloxacino, ha-

lofantrina, halotano, hidroxiquinidina, isoflurano, isradipino, lidoflazina, mefloquina, mesoridazina, octreotida, pirmenol, probucol, proclorperazina, propafenona, quetiapina, quinidina, sematilida, sertindol, sotalol, sulfameto-xazol, tedisamila, telitromicina, tioridiazina, trifluoperazina, trimetoprima, venlafaxina, ziprasidona: aumento no risco de cardiotoxicidade. O uso concomitante é contraindicado com bepridil, mesoridazina, tioridiazina, sendo em princípio desaconselhado com os demais, mas se a associação for necessária, deve-se ter cautela no uso.

- Bupropiona, delavirdina e furazolidona : aumento de efeito do antidepressivo. Monitorar as concentrações plasmáticas do antidepressivo para eventuais ajustes de doses. Acompanhar, entre os usuários da associação, os sinais e sintomas de toxicidade da fluoxetina, assim como os sinais de excesso serotoninérgicos (mudanças do estado mental, diaforese, febre, fraqueza, hiperreflexia, incoordenação).
- Ciproptadina: redução do efeito do antidepressivo.
- Claritromicina: uso concomitante pode resultar em delírio e psicose, devendo ser evitado.
- Ergotamina e análogos: aumento do risco de ergotismo. O uso concomitante é contraindicado.
- Desvenlafaxina, dexfenfluramina, duloxetina, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), fenfluramina, *Ginkgo biloba*, linezolid, meperidina, milnaciprana, mirtazapina, sibutramina, tramadol, tranilcipromina, trazodona, triptanas: uso concomitante pode produzir síndrome serotoninérgica. O uso concomitante de fluoxetina com linezolid ou tranilcipromina é contraindicado. Após descontinuar o uso da erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), esperar duas semanas antes de iniciar terapia com fluoxetina. No caso de uso concomitante, monitorar estreitamente os sintomas da síndrome.
- Flufenazina: risco aumentado de parkinsonismo.
- Hipoglicemiantes (como a insulina): redução acentuada dos níveis glicêmicos.
- Inibidores da monoamina oxidase (MAO): o uso concomitante é contraindicado, levando a toxicidade do sistema nervoso central ou síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclônus, alterações do estado mental). Esperar duas semanas após descontinuar o uso de um inibidor da MAO antes de iniciar terapia com fluoxetina. Adicionalmente, esperar no mínimo cinco semanas após a descontinuação da fluoxetina antes de iniciar terapia com inibidor da MAO.
- Lítio: pode resultar em aumento das concentrações de lítio e/ou do risco de síndrome serotoninérgica.
- Metoclopramida: aumento do risco de reações extrapiramidais ou síndrome neuréptica maligna. O uso concomitante é contraindicado.
- Pimozida: risco aumentado de bradicardia, sonolência e cardiotoxicidade. O uso concomitante é contraindicado.
- Ritonavir: pode haver alteração em funções cardíacas ou neurológicas.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Orientar para não suspender o uso de maneira repentina.
- 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.
- 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.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar em recipiente hermético, à temperatura ambiente, preferentemente entre 15 e 30 °C. Proteger da luz.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos e deve ser realizada uma pesquisa específica sobre este aspecto ao introduzir ou descontinuar este ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente. Em pacientes com doença recidivante, a terapia por longos períodos (mínimo de 6 meses) deve ser considerada. Pacientes devem ser monitorados quando encerrado o tratamento. É recomendada diminuição gradual da dose.

CLORIDRATO DE GENCITABINA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2010: item 6.1.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 200 mg e 1 g

Indicações ^{2, 3}

- Carcinoma de pâncreas, como primeira linha em carcinoma localmente avançado (estágios II ou III), metastático (estágio IV) ou pacientes previamente tratados com fluoruracila.
- Câncer metastático de mama, como primeira linha em pacientes previamente tratadas com esquema contendo antraciclinas ou pacientes apresentando contraindicações a antraciclinas.
- Câncer de pulmão de não-pequenas-células, como primeira linha em combinação com cisplatina para pacientes com câncer inoperável, localmente avançado (estágios IIIA ou IIIB) ou metastático.
- Câncer avançado de ovário, em combinação com carboplatina em pacientes que tiveram recaída no mínimo 6 meses após terapia com derivado de platina.

Contraindicações ^{2, 3}

- Hipersensibilidade a gencitabina.

Precauções ²⁻⁴

- Casos de síndrome hemolítico-urêmica e/ou insuficiência renal foram registrados; disfunção renal aumenta o risco de toxicidade, sendo recomendado monitorar o paciente.
- Pacientes com hepatite, alcoolismo, cirrose ou pacientes com metástase no fígado têm maior risco de toxicidade hepática, devendo ser monitorados.
- Monitorar sinais e sintomas de mielossupressão; redução ou retardo de doses pode ser necessário.
- Descontinuar em caso de toxicidade pulmonar grave.
- Risco de toxicidade aumentada se administrada 7 dias antes ou após radioterapia.
- Infusões de gencitabina com duração maior que 60 minutos aumentam o risco de toxicidade.
- Lactação: (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ³

Adultos

Adenocarcinoma não ressecável, avançado ou metastático de pâncreas.

- 1 g/m², por infusão intravenosa por 30 minutos, a cada 7 dias, durante 7 semanas. Interromper por uma semana e repetir a dose por mais 3 semanas. Se necessário, ciclos de 3 semanas podem ser repetidos sempre com intervalos de uma semana sem tratamento entre eles. Em cada ciclo a dose deve ser ajustada para mais (20% a 25%) ou para menos (25% a 50%) de acordo com a ocorrência ou não de granulocitopenia e/ou plaquetopenia.

Câncer metastático de mama

- 1,25 g/m², por infusão intravenosa por 30 minutos, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas, combinada a paclitaxel 175 mg/m², por infusão intravenosa por 3 horas, antes de gencitabina, no dia 1 de cada ciclo. Contagem de granulócitos e plaquetas deve preceder o tratamento e o início de cada novo ciclo. Ajuste de dose para menos (25% a 50%) deve ser realizado na ocorrência de granulocitopenia e/ou plaquetopenia.

Câncer não ressecável, avançado ou metastático de células não pequenas de pulmão

- 1 g/m², por infusão intravenosa por 30 minutos, nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 4 semanas, combinada a cisplatina 100 mg/m², por via intravenosa, no dia 1, após gencitabina. Contagem de granulócitos e plaquetas deve preceder o tratamento e o início de cada novo ciclo. Ajuste de dose para menos (25% a 50%) deve ser realizado na ocorrência de granulocitopenia e/ou plaquetopenia.
- Ou então, 1,25 g/m², por infusão intravenosa por 30 minutos, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas, combinada a cisplatina 100 mg/m², por via intravenosa, no dia 1, após gencitabina.

Câncer avançado de ovário

- 1 g/m², por infusão intravenosa por 30 minutos, nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas, combinada a carboplatina com alvo de área sob a curva (AUC) de 4 mg/mL/min no dia 1, após a gencitabina. Nos ciclos subsequentes reduzir a dose de gencitabina para 800 mg/m². Contagem de granulócitos e plaquetas deve preceder o tratamento e o início de cada novo ciclo. Ajuste de dose para menos (50%) deve ser realizado na ocorrência de granulocitopenia e/ou plaquetopenia.

Câncer avançado ou metastático de células transitórias da bexiga

- 1 g/m², por infusão intravenosa por 30 a 60 minutos, nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 4 semanas, combinada a cisplatina 70 mg/m², por via intravenosa, no dia 2. Repetir por até 6 ciclos. Contagem de granulócitos e plaquetas deve preceder o tratamento e o início de cada novo ciclo. Ajuste de dose para menos (25% a 50%) deve ser realizado na ocorrência de granulocitopenia e/ou plaquetopenia. Se radioterapia concorrente for requerida, administrar gencitabina 1 semana antes ou depois da radioterapia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Tempo para atingir concentração máxima após injeção intravenosa: 30 minutos.
- Área sob a curva (AUC) do metabólito ativo na forma de trifosfato aumenta em 4 vezes quando o tempo de infusão aumenta de 30 para 60 minutos.
- Ligação a proteínas plasmáticas não é significativa.
- Metabolismo intracelular, que produz metabólitos fosfatados ativos com efeito citotóxico.
- Excreção renal (92 a 98%); depuração plasmática é influenciada pelo gênero e idade, sendo até 25% menor nas mulheres jovens, quando comparada aos homens, e diminui até 60%, em ambos os sexos, com o avanço da idade.

- Meia-vida de eliminação é influenciada pelo gênero, idade e duração da infusão, sendo 20% maior nas mulheres idosas, quando comparada aos homens; aumenta até 50%, em ambos os sexos, com o avanço da idade e com o maior tempo de infusão.

Efeitos adversos ^{2,3}

- Edema periférico (20%), arritmia cardíaca (3%), raramente insuficiência cardíaca congestiva e enfarte agudo do miocárdio.
- Alopecia (15% a 90%), exantema (10% a 30%), raramente erupções bolhosas e gangrena.
- Hiperglicemia (30%), hipomagnesemia (30%).
- Obstipação (10% a 42%), diarreia (14% a 25%), náusea e vômito (64% a 96%), estomatite.
- Alterações hematológicas desde leves a graves: anemia (65% a 89%), leucopenia (21% a 86%), neutropenia (62% a 90%), trombocitopenia (24% a 85%) .
- Elevação das enzimas hepáticas (10% a 70%), raramente hepatotoxicidade e insuficiência hepática.
- Doenças infecciosas (8 a 28%), raramente anafilaxia e reações de hipersensibilidade.
- Artralgia (24%), mialgia (33%), fadiga (40%), febre (6% a 41%), dor (10% a 48%).
- Parestesias (2% a 38%), neuropatia motora periférica (15% a 35%), neuropatia sensorial (23% a 64%), distúrbio de audição (25%), síndrome leucoencefalopática posterior reversiva.
- Hematúria (13% a 35%), proteinúria (10% a 45%), aumento da creatinina sérica (2% a 38%), síndrome hemolítico-urêmica (0,25%), microangiopatia tromboembólica (0,015% a 0,4%), raramente insuficiência renal.
- Dispneia (1% to 23%), broncoespasmo (até 2%); raramente: síndrome aguda do desconforto respiratório, pneumonia intersticial, edema pulmonar, fibrose pulmonar, insuficiência respiratória.

Interações de medicamentos ³

- Vacina rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus da vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pelo vírus da vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Varfarina: pode aumentar o risco de sangramento. Se o uso concomitante for necessário monitorar a coagulação sanguínea e proceder ao ajuste de dose da varfarina.

Orientações aos pacientes ³

- Evitar vacinas sem conhecimento médico. Evitar contato com pessoas que tenham recebido vacinas com vacina oral contra poliomielite.
- Evitar contato com pessoas que apresentem infecções e alertar sobre a necessidade de evitar infecções, por meio de medidas higiênicas e protetoras, como lavar as mãos com frequência.
- Alertar sobre a ocorrência de efeitos adversos comuns, como anorexia, diarreia, náuseas e vômito, febre, cefaleia, erosões bucais, urticária e exantema, perda dos cabelos.
- Orientar as pacientes para a utilização de métodos contraceptivos efetivos enquanto fazer uso de gencitabina. Em casos da ocorrência de gravidez, informar o médico.
- Cuidado ao escovar os dentes, passar fio dental ou palito de dentes, barbear-se ou cortar as unhas, evitando sangramentos.
- Evitar esportes de contato ou outras situações as quais pode ocorrer sangramento.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar os frascos de gencitabina sob temperaturas entre 20 e 25 °C.
- Seguir protocolo local de manipulação e descarte de quimioterapia antineoplásica.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir, sob agitação, com cloreto de sódio 0,9%, livre de conservantes, até uma proporção de 40 mg/mL.
- Para administração, diluir em cloreto de sódio 0,9%, livre de conservantes, a uma concentração de 0,1 mg/mL. Permanece estável por 24 horas sob temperaturas entre 20 e 25 °C. Não conservar em refrigerador, pois há risco de cristalização.
- Soluções injetáveis de gencitabina são incompatíveis com vários medicamentos em misturas intravenosas. Para maiores detalhes verificar a literatura adequada ou protocolo local.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.4.4**Apresentações**

- Comprimido 50 mg.
- Solução injetável 20 mg/mL.

Indicações ¹⁻⁴

- Hipertensão arterial sistêmica grave e refratária.
- Emergência hipertensiva.
- Pré-eclampsia grave e eclampsia.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade a hidralazina.
- Taquicardia grave.
- Insuficiência miocárdica por obstrução mecânica.
- Cor pulmonale.
- Aneurisma aórtico dissecado.
- Doença reumática de valva mitral.
- Porfíria.
- Lupus eritematoso sistêmico.
- Insuficiência cardíaca grave.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática e acetiladores lentos (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - doença coronariana, doença cerebrovascular e doença da valva mitral.
 - uso intravenoso (monitorar pressão arterial).
 - lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C. (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴**Adultos***Hipertensão arterial sistêmica refratária*

- Dose inicial 25 mg, por via oral, a cada 12 horas, aumentado até 100 mg, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima diária: 200 mg.

Emergência hipertensiva

- 5 a 10 mg, por via intravenosa lenta, diluído com 10 mL de soro fisiológico 0,9%, repetido a cada 20 a 30 minutos, se necessário.

- Dose inicial 200 a 300 microgramas/minuto, por infusão intravenosa. Dose de manutenção 50 a 150 microgramas/minuto.
- 12,5 mg, por via intramuscular, repetido a cada 2 horas, se necessário.

Pré-eclampsia grave, eclampsia

- 5 a 10 mg, por via intravenosa lenta, diluído com 10 mL de soro fisiológico 0,9%, repetido a cada 20 a 30 minutos, se necessário.
- 12,5 mg, por via intramuscular, repetido a cada 2 horas, se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Biodisponibilidade: 22 a 50%, sendo menor em acetiladores lentos; o efeito de alimentos na biodisponibilidade é controverso.
- Início da ação: 1 hora (oral) e 5 a 15 minutos (intravenosa).
- Pico de concentração: 1 a 2 horas (oral).
- Duração de efeito: 3 a 8 horas (oral) e 1 a 4 horas (intravenosa).
- Metabolismo hepático; metabolismo de primeira passagem significativo, por acetilação. Diferença de resposta entre acetiladores rápidos e acetiladores lentos.
- Excreção: renal (3 a 14%), fezes (3 a 12%).
- Meia-vida de eliminação: 3 a 5 horas (função renal normal), superior a 16 horas (quando DCE for inferior a 20 mL/minuto).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Efeitos da administração na gravidez: hipotensão materna, partos cesáreos, placenta prévia, baixos escores de Apgar.
- Hipotensão postural, exacerbação de angina, palpitações, taquicardia.
- Anorexia, náusea, vômito, diarreia.
- Cefaleia grave, neuropatia periférica (normalmente reversiva com suplemento de 100 a 200 mg de piridoxina)
- Indução de lúpus eritematoso sistêmico (74%), combinada a doses acima de 100 mg/dia, acetiladores lentos e alteração da função renal.
- Discrasias sanguíneas (raras).
- Exantema (raro).

Interações de medicamentos ³

- Metoprolol, oxprenolol, propranolol: podem ter seus efeitos tóxicos exacerbados, especialmente após administração em jejum. Se o uso concomitante for requerido, preferir betabloqueador de liberação sustentada ou ingestão com alimentos. Monitorar cuidadosamente pressão arterial.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- 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 arterial.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar os comprimidos e ampolas entre 15 a 30 °C e protegidos de luz. Ampolas não devem ser congeladas.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- É estável em veículos como manitol e sorbitol por 21 dias.
- Incompatível com: glicose, frutose, lactose e maltose.
- A adição de fosfato e citrato à solução não tem efeito sobre a estabilidade do veículo.
- Pode haver mudança de cor em solução, o que não indica perda da eficácia.
- A solução injetável deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

CLORIDRATO DE HIDROXOCOBALAMINA

Luciana dos Santos

Na Rename 2010: itens 11 e 15.1

Apresentação

- Solução injetável de 1 mg/mL.

Indicação^{1-3, 33}

- Anemia megaloblástica na deficiência de hidroxocobalamina (vitamina B12) (anemia perniciosa).

Contraindicações^{4, 9, 33}

- Hipersensibilidade ao cobalto, outras cobalaminas e a outros componentes da formulação.

Precauções^{1-4, 33, 49}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade aos componentes (pode ser necessária uma dose-teste devido ao risco de reações anafiláticas).
 - crianças (não recomendado o uso prolongado).
 - fotossensibilidade (risco aumentado pelo uso da hidroxocobalamina).
 - infusão intravenosa (pode aumentar a pressão arterial).
- Não deve ser administrado antes de diagnóstico estabelecido de deficiência de vitamina B12.
- Monitorar potássio sérico durante as primeiras 48 horas. A reposição do eletrólito, por vezes, é necessária pelo risco de arritmias secundárias.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1-4, 49}

Crianças e Adultos

Anemia megaloblástica sem comprometimento neurológico

- 1 mg, por via intramuscular, 3 vezes por semana, durante 2 semanas, seguido por 1 mg, a cada 3 meses.

Anemia megaloblástica com comprometimento neurológico

- 1 mg, por via intramuscular, em dias alternados, até não se observar melhora adicional, seguido por 1 mg a cada 2 meses.

Profilaxia de anemia macrocítica (resultante de deficiência de absorção vitamínica)

- Dose de 1 mg, por via intramuscular, a cada 2 ou 3 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 49}

- 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%), mas também renal e suprarrenal.
- Excreção: renal (50%-70%).

Efeitos adversos^{1, 3, 33, 49}

- Aumento transitório na pressão arterial (18% a 28%), angioedema.
- Eritema (94% a 100%), exantema (20% a 44%), prurido e reações no lugar da injeção (6% a 39%), fotossensibilidade.
- Náusea (6% a 11%), diarreia, dispepsia e dor abdominal.
- Linfopenia (8% a 17%)
- Cefaleia (6% a 33%), sonolência.
- Coloração avermelhada na urina (100%).
- Anafilaxia, desenvolvimento de anticorpos
- Hipopotassemia
- Irritação, hiperemia e edema ocular

Orientações aos pacientes^{3, 49}

- Orientar para o uso de protetor solar e óculos. Evitar a exposição solar nas primeiras 2 semanas após o tratamento.
- Evitar o uso de álcool.
- Informar que a urina e as membranas poderão ficar vermelhas após o uso da vitamina.

Aspectos farmacêuticos^{3, 4, 33, 49}

- Não pode ser administrado por via subcutânea e intravenosa.
- Armazenar o medicamento à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), proteger da luz.

CLORIDRATO DE IDARRUBICINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: itens 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 10 mg

Indicações²⁻⁴

- Leucemia mieloide aguda (em combinação com outros agentes antileucêmicos).

Contraindicações³

- Hipersensibilidade a idarrubicina ou outras antraciclinas.
- Marcada mielossupressão prévia por quimioterapia ou radioterapia.
- Bilirrubina superior a 5 mg/dL.
- Uso concomitante com a vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada).

Precauções^{2-4, 9, 32}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pacientes com arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia induzida por fármacos, hemorragias, doenças infecciosas, mielossupressão.
 - idosos e crianças com menos de 2 anos (requerem cuidadoso monitoria pelo risco de ocorrência de efeitos cardíacos).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - pacientes leucêmicos (pode causar nefropatia urêmica).
 - mucosite grave (requer maior espaçamento entre administrações ou redução da dose de idarrubicina em 25%).
 - lactação.
- Monitorar a contagem sanguínea total periodicamente, assim como a função cardíaca, hepática e renal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{3, 4, 9}

Adultos

Leucemia mieloide aguda

- Terapia de indução: 12 mg/m²/dia, por via intravenosa lenta (10 a 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 bolo, seguida por 200 mg/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, por 5 dias).
- Alternativamente, 8 mg/m²/dia, por via intravenosa lenta (10 a 15 minutos), por 5 dias; monoterapia ou em combinação com outros agentes.
- Terapia de consolidação, em combinação com outros agentes antileucêmicos: 10 a 12 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 2 dias.

Crianças***Leucemia mieloide aguda***

- Dose de 8 a 10 mg/m²/dia, por via intravenosa, por 3 dias, a cada 3 semanas.

Notas:

- Não deve ser administradas por vias intramuscular ou subcutânea.
- A administração intravenosa deve ser feita lentamente, acoplada a sistema de infusão rápida contendo cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%.
- Evitar extravasamento devido a risco de ulceração grave e necrólise local.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- 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 adversos³

- Alterações transitórias eletrocardiográficas, geralmente assintomáticas.
- Alopecia (25-30%), erupções cutâneas (11%), urticária.
- Diarreia (9-22%), náusea (86%), vômitos, estomatite (11%), mucosite, hemorragia gastrointestinal (30%).
- Cefaleia.
- Arritmia cardíaca, dor torácica, insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio.
- Mielossupressão, anemia (oral 34% e intravenoso 100%), leucopenia (86%).
- Hepatotoxicidade (<5%).
- Nefrotoxicidade (1%), coloração amarelo-escuro da urina.
- Doenças infecciosas.
- Hiperuricemia.
- Atrofia testicular (infertilidade).
- Necrose local ao extravasamento.

Interações de medicamentos³

- Trastuzumabe: aumento do risco de disfunção cardíaca. É fortemente recomendado que trastuzumabe seja descontinuado durante o uso de idarrubicina.
- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pelo vírus da vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pelo vírus da vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações ao paciente^{3, 32}

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos.
- Utilizar contracepção efetiva durante o tratamento, homens e mulheres.
- Orientar para evitar vacinas, especialmente contra poliovírus, e contato com pessoas próximas que recebera a vacina. Se o contato for inevitável, usar máscara de proteção.
- Orientar para evitar contato com pessoas com infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sanguíneas. Notificar imediatamente se ocorrer sinais ou sintomas de mielossupressão e outras reações adversas.

Aspectos farmacêuticos^{2-4, 9}

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Proteger da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir o pó em solução de cloreto de sódio 0,9%, glicose a 5%, solução glicosfisiológica 3,3% ou solução de Ringer + lactato. Reconstituir em soluções alcalinas resulta em degradação de idarrubicina. Soluções recons-

tituídas são estáveis por 7 dias sob refrigeração (2 a 8 °C) e por 72 horas sob temperatura ambiente (15 a 30 °C).

- É incompatível com heparina. Verificar literatura específica para outras incompatibilidades.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: associa-se a cardiotoxicidade, levando à insuficiência cardíaca congestiva. Este risco é maior em pacientes com cardiopatias preexistentes.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA

César Augusto Braum

Na Rename 2010: itens 1.2, 14.2, 20.1

Apresentações

- Solução injetável 1% e 2%
- Gel 2%.
- Aerossol 100 mg/mL

Indicações ^{1-4, 8, 14}

- Anestesia local tópica de membranas mucosas.
- Anestesia local infiltrativa.
- Anestesia local regional (bloqueio de nervos periféricos).
- Arritmias.

Contraindicações ^{1-4, 8, 14}

- Hipersensibilidade à lidocaína ou a qualquer anestésico do tipo amida.
- Infecções cutâneas adjacentes ao sítio de administração.
- Anemia grave.
- Uso concomitante com anticoagulantes.
- Anestesia espinal ou epidural em pacientes desidratados ou hipovolêmicos.
- Doença cardíaca.
- Síndrome de Adam-Stokes.

Precauções ^{1-4, 8, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pacientes com diminuição na condução cardíaca
 - idosos.
 - hipertensão grave em anestesia epidural caudal e lombar.
 - toxicidade no SNC (monitorar sinais e sintomas).
 - anestesia espinal, epidural, caudal ou regional intravenosa (não utilizar soluções contendo preservativos).
 - apresentações tópicas (não devem ser utilizadas em grande área corpórea por mais de 2 horas).
 - síndrome de Wolff-Parkinson-White.
 - lactação.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).
- Corrigir alterações de eletrólitos, principalmente hipopotassemia e hipomagnesemia, antes e durante o uso de lidocaína.
- Corrigir causas subjacentes de arritmia ventricular.

Esquemas de administração ^{1, 3, 4, 8, 14}**Crianças***Anestesia e analgesia*

- bloqueio de nervo simpático cervical e lombar, bloqueio periférico braquial, bloqueio periférico intercostal, bloqueio periférico paravertebral, bloqueio periférico pudendal, anestesia local por infiltração, sequência rápida de intubação (pré-indução) em maiores de 3 anos: 3,3 a 4,4 mg/kg.
- Indução da anestesia intravenosa regional: 3 mg/kg de solução a 1%.
- Anestesia local de mucosas (maiores de 3 anos): 3,3 a 4,4 mg/kg de gel 2%, a cada 3 horas, para anestesia de boca e faringe. Máximo de 8 doses ao dia.

Arritmias

- dose inicial 1 mg/kg (máximo de 100 mg), por infusão intravenosa direta. Dose de manutenção: 30 microgramas/kg/minuto (20 a 50 microgramas), por infusão intravenosa contínua.

Adultos*Anestesia e analgesia*

- Anestesia local percutânea: 0,5 a 30 mL (5 a 300 mg) de solução a 1%, por infiltração.
- Anestesia local para bloqueio regional (bloqueio de nervos periféricos): 10 a 60 mL (50 a 300 mg) de solução a 0,5%, por via intravenosa.
- Bloqueio do nervo braquial: 15 a 20 mL (225 a 300 mg) de solução a 1,5%.
- 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 a 10 mL (50 a 100 mg) de solução a 1%.
- Bloqueio de nervo paravertebral: 3 a 5 mL (30 a 50 mg) de solução a 1%.
- Sequência rápida de intubação, pré-indução: 1,5 mg/kg, por via intravenosa, 2 a 3 minutos antes da intubação.
- Exame uretral feminino: 60 a 100 mg de gel a 2% dentro da uretra minutos antes do exame.
- Exame uretral masculino: 300 mg de gel a 2% pela uretra. Dose adicional de 300 mg pode ser utilizada para uma anestesia adequada.
- Cateterização uretral em homens: 100 a 200 mg de gel a 2% antes de realizar o procedimento.
- Sondagem e cistoscopia: 600 mg de gel a 2% antes de realizar o procedimento.
- Aftas em imunodeprimidos: 40 a 60 mg de gel a 2%. Dose máxima diária: 300 mg.
- Anestesia de mucosas bucais durante procedimentos: 10 a 50 mg de aerossol a 10%. Não exceder 30 mg de lidocaína por quadrante de gengiva ou mucosa oral no período de 1 hora e meia e de 200 mg em 24 horas.
- Cirurgia de catarata: aplicar o gel a 2%, 3 a 5 vezes, 15 a 20 minutos antes da cirurgia.
- Dose máxima para soluções injetáveis: 4 mg/kg ou 300 mg.

Arritmias

- Dose inicial 50 a 100 mg (0,7 a 1,4 mg/kg), por via intravenosa por 2 a 3 minutos, pode-se repetir em 5 minutos até 300 mg num período de 1 hora. Dose de manutenção 1 a 4 mg/minuto, por infusão intravenosa contínua.
- 300 mg, por via intramuscular. Repetir, caso necessário, após 60 a 90 minutos.

- Fibrilação ventricular: dose inicial 1 a 1,5 mg/kg, por via intravenosa. Se necessário, doses adicionais de 0,5 a 0,75 mg/kg, a cada 5 a 10 minutos. Dose máxima: 3 mg/kg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 3, 4, 8, 14}

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 para bloqueio antiarritmico (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 espinal com solução a 2%), 60 a 180 minutos (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 a 2%).
- A absorção por mucosas e pele lesada é rápida. Já a absorção por pele íntegra é lenta e incompleta.

Efeitos adversos ^{1-4, 8, 14}

- Hipotensão, bloqueio cardíaco, parada cardíaca, bradicardia.
- Náusea, vômitos, incontinência fecal.
- Hipersensibilidade e reações alérgicas (raras).
- Parada respiratória.
- Tontura, distúrbios visuais, tremores, cansaço, convulsões, sonolência, inconsciência, agitação, cefaleia, parestesias, sensação de frio ou calor, paraplegia (acidente raro).
- Retenção urinária.

Interações de medicamentos ^{1-5, 8, 14}

- Antiarrítmicos (amiodarona, tocinida, disopiramida, mexiletina, procainamida): o uso concomitante pode potencializar efeitos adversos cardíacos. Monitorar pacientes, especialmente idosos. Ajuste na dose da lidocaína pode ser necessário.
- Betabloqueadores sistêmicos (metoprolol, nadolol, propranolol, pebutolol): Aumento no risco de toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão miocárdica), com pebutolol pode ocorrer aumento do volume de distribuição e aumento do tempo de meia-vida da lidocaína. Monitorar os níveis de lidocaína e ajustar as taxas de infusão.
- Bloqueadores neuromusculares (suxametônio = succinilcolina) pode resultar em toxicidade (depressão respiratória, apneia). Monitorar cuidadosamente.
- Cimetidina: aumento no risco de toxicidade da lidocaína (neurotoxicidade, arritmias cardíacas). Monitorar os níveis de lidocaína e ajustar dose, ou substituir a cimetidina por ranitidina ou famotidina, com menor potencial de alterar o metabolismo da lidocaína.
- Fenitoína: pode resultar em efeito aditivo na depressão cardíaca. Monitorar o paciente e evitar em pacientes com doença cardíaca conhecida.
- Inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, ritonavir, indinavir): Aumento da concentração plasmática da lidocaína e potencial toxicidade (hipotensão, arritmias). Monitorar o paciente e os níveis plasmáticos de lidocaína.
- Propofol: pode haver aumento dos efeitos hipnóticos. Pode ser necessário ajustar a dose do propofol.

Orientações aos pacientes ³

- 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.

Aspectos farmacêuticos ^{2-4, 8, 14}

- Armazenar as soluções sob temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. O congelamento deve ser evitado.
- Armazenar o gel de lidocaína 2% sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao abrigo de luz e umidade.
- Inspeccionar visualmente para a presença de qualquer material particulado ou coloração antes da administração.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Lidocaína é incompatível com soluções contendo anfotericina B, sulfadiazina sódica, cefazolina sódica ou fenitoína sódica, soluções alcalinas.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA + GLICOSE

César Augusto Braum

Na Rename 2010: item 1.2**Apresentação**

- Solução injetável 5% + 7,5%

Indicação ^{1, 3, 4, 8}

- Anestesia espinal.

Contraindicações ^{1-4, 8, 14}

- Anestesia espinal contínua.
- Ver demais contraindicações na monografia da lidocaína.

Precauções ^{1-4, 8, 14}

- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.
- Ver demais precauções na monografia da lidocaína.

Esquemas de administração ^{3, 4, 8}**Crianças***Anestesia espinal*

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

Adultos*Anestesia espinal*

- Obstétrica (parto normal): 1 mL (50 mg).
- Obstétrica (cesariana): 1,5 mL (75 mg).
- Cirurgia abdominal: 1,5 a 2 mL (75 a 100 mg).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4, 8, 14}

- Ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Interações de medicamentos ^{1-4, 8, 14}

- Ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 14}

- Soluções do cloridrato 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 2010: item 1.2

Apresentações

- Solução injetável 1% + 1:200.000
- Solução injetável 2% + 1:200.000
- Solução injetável 2% + 1:80.000 (uso odontológico).

Indicações^{1-4, 8, 14}

- Anestesia infiltrativa.
- Bloqueio nervoso periférico e simpático.
- Anestesia em procedimentos odontológicos.

Contraindicações¹⁻³

- Anestesia em sítios com limitada circulação colateral (dedos, orelhas, nariz ou pênis).
- Ver demais contraindicações na monografia da lidocaína (página 565).

Precauções^{1-4, 8, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
- idosos, hipertensos, diabéticos não-controlados, crianças, pacientes enfraquecidos, pacientes com arritmias graves, hipertireoidismo, doença vascular periférica e com epilepsia (ajustar a dose).
- anestesia epidural ou caudal (não utilizar preparações com preservativo).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A, em lidocaína).
- Ver demais precauções na monografia da lidocaína (página 565).

Esquemas de administração^{1-4, 8, 14}

Crianças

Anestesia local infiltrativa ou bloqueio de nervo periférico

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

Anestesia em procedimentos odontológicos

- Até 10 anos: de 1 a 1,5 mL (20 a 30 mg) de solução a 2% de lidocaína com epinefrina 1:80.000. Dose máxima: 4 a 5 mg/kg de lidocaína ou 100 a 150 mg em dose única.
- Mais de 10 anos: até 6,6 mg/kg ou 300 mg de lidocaína e 0,003 mg/kg de epinefrina/kg.

Adultos

Anestesia local infiltrativa ou bloqueio de nervo periférico

- Até 40 mL (até 400 mg) de solução a 1% de lidocaína.

Anestesia em procedimentos dentais

- 1 a 5 mL (20 a 30 mg) de solução a 2% de lidocaína com epinefrina 1:80.000. Dose máxima: 7 mg/kg ou 500 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{1, 3, 4, 8}

- 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 lugar da injeção.

- A presença de epinefrina em anestésicos locais reduz a velocidade de absorção e consequentemente prolonga o tempo de ação.
- Quando a epinefrina for utilizada em anestesia de infiltração pode ocorrer redução do sangramento no campo de operação.
- Ver demais informações na monografia da lidocaína.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4, 8}

- A toxicidade sistêmica da lidocaína é reduzida com a presença da epinefrina.
- Para outros efeitos adversos ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Interações de medicamentos ^{3, 5, 14}

- Amiodarona, atazanavir e ritonavir: aumento da toxicidade da lidocaína.
- Antidepressivos tricíclicos podem resultar em hipertensão, taquicardia e arritmias. Evitar administração concomitante ou reduzir a dose do simpaticomimético.
- Betabloqueadores (propranolol, pindolol, nadolol, timolol, carvedilol etc.): uso concomitante com epinefrina pode resultar em hipertensão, bradicardia, resistência à epinefrina e anafilaxia. Evitar uso concomitante. Se for necessário o uso, monitorar cuidadosamente pressão arterial.
- Di-hidroergotamina, fenelzina, isocarboxazida e linezolida: aumento do risco de hipertensão. O uso concomitante com lidocaína é contraindicado.
- Enflurano ou halotano: aumento do risco de arritmia ventricular devido associação com epinefrina. Monitorar arritmias.
- Entacapona: aumento do risco de taquicardia, hipertensão e arritmias. Monitorar o paciente.
- Sulfato de morfina lipossomal: o uso concomitante com lidocaína + epinefrina (epidural) pode causar aumento do pico de concentração da morfina. Aguardar 15 minutos após administração da lidocaína + epinefrina pela via epidural para administrar o sulfato de morfina lipossomal.
- Suxametônio (succinilcolina): pode haver aumento em seu efeito/toxicidade (depressão respiratória, apneia). Monitorar cuidadosamente para prolongamento do bloqueio muscular e depressão respiratória.
- Para outras interações importantes, ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Orientações aos pacientes ³

- Ver monografia do cloridrato de lidocaína.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 14}

- As soluções contendo lidocaína e epinefrina não podem ser autoclavadas.
- As porções de solução não utilizadas devem ser descartadas.
- Ver demais aspectos farmacêuticos na monografia do cloridrato de lidocaína.

CLORIDRATO DE MEFLOQUINA

Letícia Figueira Freitas

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 5.6.2.2

Apresentação

- Comprimido 250 mg.

Indicação ³⁰

- Segunda escolha para quimioprevenção em viajantes que visitarão regiões de alto risco de transmissão de *Plasmodium falciparum* na Amazônia Legal, que permanecerão na região por tempo maior que o período de incubação da doença (e com duração inferior a seis meses) e em locais cujo acesso ao diagnóstico e tratamento de malária estejam a mais de 24 horas.

Contraindicações ^{1, 3, 30}

- Histórico de doenças neuropsiquiátricas, incluindo depressão, distúrbios de ansiedade e convulsão.
- Problemas mentais ou emocionais.
- Hipersensibilidade à mefloquina, quinina ou quinidina.
- Tratamento recente com quinina.
- Arritmia cardíaca.
- Gestante no primeiro trimestre (ver Apêndice A).

Precauções ^{1, 3, 4, 8, 30}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbios da condução cardíaca.
 - insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
 - epilepsia.
 - crianças com menos de 6 meses de idade (uso não recomendado)

Esquemas de administração ⁵⁰

Adultos

- 250 mg, por via oral, a cada 7 dias, iniciado 1 semana (preferentemente 2 a 3 semanas) antes da viagem e mantido até 4 semanas após o retorno.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4-6, 8, 30}

- Biodisponibilidade: 85%, aumentada pela ingestão de água ou alimento antes da administração.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 24 horas.
- Ligação às proteínas plasmáticas: 98%.
- Volume de distribuição: 13 a 29 L/kg.
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: em crianças é mais curta que em adultos, nos quais varia de 10 a 40 dias (21 dias em média).
- Excreção: principalmente fecal, podendo ser também biliar e renal (concentrações subterapêuticas podem persistir no sangue por algumas semanas).

Efeitos adversos ^{1, 5, 6, 8, 30}

- Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, anorexia.
- Sonolência, insônia e sonhos anormais.
- Exantema, prurido, alopecia, urticária, eritema multiforme. Raramente: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, vasculite cutânea.
- Dispneia.
- Anormalidades no ECG; distúrbios circulatórios, taquicardia, bradicardia, hipotensão ortostática, síncope, edema, angina. Raramente: bloqueio atrio-ventricular.
- Trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, agranulocitose, anemia hemolítica.
- Hepatite aguda, esteatose hepática.
- Manifestações neuropsiquiátricas graves (efeito frequente), incluindo cefaleia, vertigem, dificuldade de equilíbrio, encefalopatia, neuropatias motoras e sensoriais, astenia, distúrbios visuais, ansiedade, depressão, ideias suicidas, alucinações, delírio, instabilidade emocional, psicoses, convulsões, confusão, ataques de pânico, agressão, agitação.
- Fraqueza muscular, mialgia, artralgia.
- Alterações em testes de função hepática.

Interações de medicamentos ^{2-4, 37}

- Ácido valproico: perda de controle de ataque apoplético.
- Anlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, nicardipino, nifedipino e nimodipino podem aumentar o risco de bradicardia.
- Atomoxetina: aumento do risco de arritmias ventriculares.

- Aurotioglicose: aumento do risco de discrasias sanguíneas/efeito aditivo. Contraindicado o uso concomitante.
- Bepridil, cisaprida, gemifloxacino, halofantrina, isradipino, mesoridazina, pimozida, terfenadina, tioridazina, ziprasidona: pode haver aumento do risco de cardiotoxicidade/efeito aditivo do prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca. Contraindicado o uso concomitante.
- Betabloqueadores (ver também abaixo, propranolol): aumento do risco de bradicardia.
- Cetoconazol: aumento da concentração plasmática de mefloquina/inibição da isoenzima CYP3A4. Diminuir a dose de mefloquina.
- Digoxina: pode aumentar o risco de bradicardia.
- Etossuximida: antagoniza o efeito anticonvulsivante.
- Ivabradina e moxifloxacino: podem aumentar o risco de arritmias ventriculares.
- Lumefantrina: redução da concentração plasmática de lumefantrina/diminuição da absorção de lumefantrina devido à diminuição da produção de bile. Ingerir o medicamento com alimentos e monitorar redução da eficácia.
- Propranolol: aumento do risco de anormalidades no eletrocardiograma (ECG) e parada cardíaca.
- Quinina: aumento do risco de convulsões, anormalidades no eletrocardiograma, parada cardíaca e diminuição da eficácia da mefloquina. Mefloquina deve ser administrada 12 horas após última dose de quinina.
- Rifampicina: diminuição da concentração plasmática de mefloquina/indução da CYP3A4.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4, 30}

- Orientar o paciente ou cuidador, criteriosamente, sobre a forma de fracionamento de doses, tendo em vista a forma farmacêutica disponível.
- Orientar para tomar água antes da administração do medicamento e ingeri-lo durante ou logo após a refeição, também com bastante água.
- Pode ocorrer vômito após ingestão. Se o vômito ocorrer dentro de 30 minutos após ingestão do medicamento, deve-se readministrar a mesma dose. Se o vômito ocorrer após 30 a 60 minutos, ingerir meia dose e prosseguir com as doses programadas.
- Orientar que o comprimido pode ser triturado e misturado com pequena quantidade de comida, leite e água, para ser administrado para pacientes com dificuldade de deglutição.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao abrigo de luz, calor e umidade.

ATENÇÃO: no Brasil, onde a malária tem baixa incidência e há predomínio de *Plasmodium vivax* em toda a área endêmica, deve-se lembrar que a eficácia da profilaxia para essa espécie de *Plasmodium* é baixa, não devendo ser recomendada. É importante considerar que o uso isolado de mefloquina propicia o desenvolvimento de resistência bacteriana.

CLORIDRATO DE METFORMINA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.3

Apresentações

- Comprimido 500 mg e 850 mg.

Indicação ¹⁻⁴

- Diabetes melito tipo 2 em pacientes obesos.

Contraindicações ^{1, 2, 5}

- Cetoacidose.
- Insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Administração concomitante com contrastes radiológicos iodados.
- Anestesia geral.
- Alcoolismo.
- Hipersensibilidade à metformina.
- Diabetes gestacional.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (avaliar a função renal antes do início do tratamento e uma a duas vezes durante o ano – ver Apêndice D).
 - idosos, especialmente acima de 80 anos (é maior o risco de acidose láctica pela redução da função renal).
 - ingestão excessiva de álcool, distúrbios hepáticos (ver Apêndice C), hipoxemia, desidratação e septicemia (condições que elevam o risco de acidose láctica).
 - durante infecções, cirurgias ou traumas (substituir por insulina).
 - lactação.
- Pode haver redução da absorção de vitamina B12.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ¹⁻³

Adultos e maiores de 10 anos

- Dose inicial: 500 mg, duas vezes ao dia, ao jejum e ao jantar, ou 850 mg, uma vez ao dia. Se necessário, elevar a dose semanalmente, com inclusão de um comprimido, até que se obtenha controle dos níveis de glicose sanguínea ou até que se atinja a dose máxima recomendada de 2.550 mg/dia, fracionada em três administrações (café da manhã, almoço e jantar).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- 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% renal.
- Dialisável.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Sabor metálico, diarreia, flatulência, dor abdominal, indigestão, náuseas, vômitos.
- Anorexia, astenia, fotossensibilidade.
- Acidose láctica.
- Hepatotoxicidade.
- Eritema, prurido, urticária.
- Discrasias sanguíneas.

Interações de medicamentos ³

- Bloqueadores beta-adrenérgicos: podem alterar o metabolismo glicêmico causando hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardioprevalentes oferecem menor risco de distúrbios glicêmicos e de mascaramento dos sintomas de hipoglicemia.
- Cefalexina e cimetidina: podem elevar as concentrações plasmáticas de metformina pela inibição de sua excreção tubular. Monitorar o surgimento de

efeitos adversos associados ao cloridrato de metformina e avaliar redução da dose.

- Ciprofloxacino, outras fluoroquinolonas: alteração do metabolismo da glicose, com hipoglicemia ou hiperglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Avaliar redução da dose de cloridrato de metformina.
- Contrastes radiológicos iodados: risco de acidose láctica e falência renal aguda. O uso simultâneo é contraindicado. Interromper tratamento se houver necessidade de exames radiológicos com administração intravenosa de contrastes radiológicos iodados; restabelecer tratamento após normalização da função renal.
- Enalapril: pode causar acidose láctica e hiperpotassemia. Evitar uso simultâneo em pacientes com insuficiência renal.
- Glucomanano: risco de redução da absorção do cloridrato de metformina. Administrar os medicamentos em diferentes períodos do dia.
- Inibidores de monoamina oxidase (IMAO): podem estimular secreção de insulina provocando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar glicose sanguínea quando um IMAO for adicionado ou retirado da terapia. Avaliar redução da dose de cloridrato de metformina.
- Plantas como *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*) ou produtos derivados: podem aumentar o risco de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente.
- Topiramato: pode alterar a biotransformação de ambos os fármacos. Monitorar glicose sanguínea quando o topiramato for adicionado ou retirado da terapia. Avaliar redução da dose de cloridrato de metformina.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para administrar com alimentos para reduzir os sintomas gastrintestinais. Aumentar a ingestão de água.
- 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.

Aspecto farmacêutico ³

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: item 16.4

Apresentações

- Comprimido 10 mg
- Solução oral 4 mg/mL
- Solução injetável 5 mg/mL

Indicações ^{1-4, 8, 33}

- Náusea e vômito associados a quimioterapia ou no pós-cirúrgico, doença do refluxo gastroesofágico e estase da gastroparesia diabética.

Contraindicações ^{1-4, 7, 8, 33}

- Hipersensibilidade à metoclopramida.
- Hemorragia, obstrução ou perfuração gastrointestinal.
- Feocromocitoma.
- Epilepsia e outros distúrbios convulsivos.

- Três a quatro dias após cirurgia gastrointestinal.
- Uso concomitante de fármacos com efeitos extrapiramidais, como fenotiazinas.

Precauções 1-4, 6- 8, 33

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença de Parkinson, comprometimento da habilidade mental e/ou física.
 - idosos (maior risco de parkinsonismo e discinesia tardia).
 - crianças e adultos jovens (maior incidência de reações distônicas).
 - neonatos (maior risco de metemoglobinemia).
 - depressão.
 - insuficiência cardíaca congestiva.
 - porfiria.
 - cirrose.
 - lactação (ver Apêndice B).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração 1-4, 8, 33

Crianças

Náusea e vômito induzidos por antineoplásicos

- Neonatos: 100 microgramas/kg, a cada 6 a 8 horas (vias oral ou intravenosa).
- 1 mês a 1 ano (até 10 kg): 100 microgramas/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 14 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 microgramas/kg.

Adultos

Náusea e vômito induzidos por antineoplásicos

- 1 a 2 mg/kg, por infusão intravenosa, conforme o potencial emético do antineoplásico, 30 minutos antes da administração do antineoplásico, repetindo a cada 2 a 3 horas, por no máximo 5 administrações diárias.

Náusea e vômito no pós-operatório

- 10 a 20 mg, por via intramuscular ou intravenosa, próximo ao término da cirurgia, podendo a dose de 10 mg ser repetida a cada 4 a 6 horas, se necessário.

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

- 10 mg, por via oral, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por 2 a 8 semanas.
- 10 mg, por via intramuscular ou intravenosa, 30 minutos antes de cada refeição e antes de dormir, até 4 vezes/dia, por até 10 dias.

Idosos

Náusea e vômito no pós-operatório

- 5 mg, por via intramuscular ou intravenosa, próximo ao término da cirurgia. A dose pode ser repetida, se necessário.

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 10 mg.
- 5 mg, por via intravenosa, podendo aumentar para 10 mg, se necessário.

Nota:

- doses baixas (até 10 mg) de metoclopramida podem ser administradas via intravenosa direta sem diluição. A injeção intravenosa direta deve ser realizada lentamente por 1 a 2 minutos e a infusão intravenosa por um período não inferior a 15 minutos, pois a administração rápida é associada com ansiedade e agitação transitórias, mas intensas, seguidas por sonolência.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 33}

- 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 após dose única.

Efeitos Adversos ^{1-4, 7, 8, 33}

- Arritmia cardíaca reversiva (*torsades de pointes*), bloqueio atrioventricular, hipertensão ou hipotensão, taquicardia supraventricular, insuficiência cardíaca congestiva, retenção de fluidos.
- Sonolência (10% a 70%), fadiga (10%), inquietação (10%), reações distônicas agudas (menos de 1% a 25%, dose e idade relacionadas), acatisia, confusão, vertigem, ansiedade cefaleia, insônia, discinesia tardia.
- Reações extrapiramidais ocorrem com maior frequência em crianças e adultos com menos de 20 anos e após administração intravenosa de altas doses do fármaco.
- Depressão.
- Mastodínia, hiperprolactinemia, galactorreia.
- Diarreia, náusea.

Interações de medicamentos ^{3, 4, 5}

- Ciclosporina: risco de toxicidade pela ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia, neurotoxicidade). Evitar o uso concomitante. Monitorar o paciente e os níveis de ciclosporina, ajustando a dose conforme necessário.
- Dexametasona: apresenta sinergismo com o efeito antinauseante e antiemético de metoclopramida, sendo a associação empregada em muitas condições.
- Ciclosporina: risco de toxicidade pela ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia, neurotoxicidade). Evitar o uso concomitante. Monitorar o paciente e os níveis de ciclosporina, ajustando a dose conforme necessário.
- Didanosina: aumento das concentrações plasmáticas da didanosina. Monitorar o paciente quanto a toxicidade.
- Digoxina: redução dos níveis de digoxina. Monitorar o paciente para redução da resposta terapêutica.
- Levodopa: redução da eficácia da metoclopramida. Aumento da biodisponibilidade da levodopa e da incidência de sintomas extrapiramidais. Evitar o uso concomitante.
- Linezolida: risco de síndrome serotoninérgica (hipertermia, hiperreflexia, mioclônus, disfunção cognitiva). Monitorar o paciente e considerar a descontinuação de um ou ambos os fármacos.
- Mivacúrio/suxametônio (succinilcolina): risco de bloqueio neuromuscular prolongado. Monitorar a função neuromuscular.
- Sertralina/venlafaxina: risco de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. Monitorar o paciente.

- Tacrolimo: aumento da concentração do tacrolimo. Monitorar os níveis plasmáticos e observar sinais de toxicidade (nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hiperglicemia, hiperpotassemia). Redução da dose pode ser necessária.
- Tiopental: aumento do efeito hipnótico. Monitorar o grau de sedação do paciente. Redução da dose pode ser necessária.

Orientações aos pacientes ^{1-5, 8, 33}

- 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 ^{3, 8, 33}

- Armazenar à temperatura entre 20 e 25 °C. É fotossensível e deve ser protegida da luz.
- Para a formulação intravenosa, observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Para infusão intravenosa, o fármaco pode ser diluído em 50 mL de cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, 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 protegida da luz.

CLORIDRATO DE NALOXONA

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2010: itens 2.2 e 8.2

Apresentação

- Solução injetável 0,4 mg/mL

Indicações ^{1-4, 8, 17}

- Depressão respiratória, pós-cirúrgica, por dose excessiva de analgésicos opioides.
- Antídoto em intoxicações por opioides.

Contraindicação ^{3, 8, 17}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da formulação.

Precauções ^{1-4, 8, 17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pós-operatório em pacientes com doença cardíaca pré-existente ou em uso de fármaco cardiotoxico (risco de edema pulmonar).
 - pacientes hipotensos ou que apresentem disfunção na circulação periférica (início de ação pode ser tardio).
 - reversão abrupta de depressão pós-operatória por opioide (risco de convulsões, taquicardia ventricular e fibrilação, edema pulmonar, parada cardíaca e potencialmente morte).
 - doses excessivas de naloxona podem resultar em significativa reversão da analgesia pós-operatória.
 - depressão respiratória causada por opioides mistos (agonistas/antagonistas), tais como buprenorfina e pentazocina (pode requerer doses mais altas de naloxona ou a reversão pode ser incompleta; se a resposta for incompleta, indica-se ventilação mecânica).

- durante trabalho de parto em mulheres com hipertensão branda a moderada (risco de episódios hipertensivos graves; monitorar pressão arterial).
 - neonatos de mães com suspeita de uso de opioides por longo prazo; não administrar naloxona devido ao risco de convulsões e/ou síndrome aguda de retirada.
 - dependência física conhecida ou suspeita a opioides (naloxona precipita sintomas de retirada incluindo dor, hipertensão, suor, agitação, irritabilidade e choro estridente dentro de minutos após a administração e permanece por cerca de 2 horas; observar os pacientes para recorrência de depressão respiratória e outros efeitos narcóticos por pelo menos 2 horas após a última dose de naloxona).
 - pacientes em choque séptico; risco de agitação, náusea e vômito, edema pulmonar, hipotensão, arritmias cardíacas e convulsões; uso com cuidado particularmente se o paciente tiver dor, tiver sido tratado previamente com opioide, ou se o paciente tiver desenvolvido tolerância a opioide.
 - pacientes hipotensos ou que apresentem disfunção na circulação periférica (início de ação pode ser tardio).
 - doença hepática.
 - doença renal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{1-4, 8, 17}

Crianças

Depressão respiratória induzida por opioides

- neonatos (pós-parto): 0,001 a 0,015 mg/kg por via intravenosa ou intramuscular; a dose pode ser repetida se necessário.
- com 1 mês ou mais: 0,001 a 0,015 mg/kg por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea; a dose pode ser repetida se necessário.

Dose excessiva de opioides

- neonatos: 0,1 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa; pode ser repetido se necessário.
- com menos de 5 anos ou menos de 20 kg: 0,1 mg/kg por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea; pode ser repetida se necessário.
- com 5 anos ou mais ou 20 kg ou mais: 2 mg por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea; pode ser repetida se necessário.

Adultos

Depressão respiratória induzida por opioides

- 0,1 a 0,2 mg, por via intravenosa, repetida a cada 2 a 3 minutos, até obter a resposta necessária; repetir a dose, se necessário, em 1 a 2 horas. Ou então, doses subsequentes podem ser dadas por via intramuscular cada 1 a 2 horas até obter a resposta desejada.

Sobredose de opioides

- Dose de 0,4 mg a 2 mg, por via intravenosa; se não houver resposta, repetir a dose em intervalos de 2 a 3 minutos, até o máximo de 10 mg. Deterioração da função respiratória pode requerer doses adicionais. Se a função respiratória não melhorar, reavaliar o diagnóstico.

Notas:

- Usar incrementos de 0,1 a 0,2 mg em pacientes dependentes de opioides ou em pós-operatório para evitar grandes alterações cardiovasculares.
- Em adultos, o regime posológico para infusão intravenosa não está bem estabelecido. Administrar 10 mg diluídos em 50 mL de glicose 5% ou soro fisiológico, com velocidade ajustada conforme a resposta. Administrar, preferentemente, utilizando bomba de infusão.
- Por apresentarem início de ação mais lento, as vias intramuscular ou subcutânea devem ser usadas apenas se for inviável a via intravenosa.

- Doses utilizadas em sobredose aguda por opioides podem não ser apropriadas para o manejo de depressão respiratória induzida por opioides e sedação naqueles recebendo cuidado paliativo e em uso prolongado de opioides.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 17}

- Início de efeito: menos de 2 minutos (intravenosa), 2 a 5 minutos (intramuscular e subcutânea)
- Duração do efeito: depende da dose e da via de administração, varia entre 20 e 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 ^{1-4, 17}

- Hiper ou hipotensão, taquicardia ventricular, arritmia ventricular, parada cardíaca, fibrilação ventricular.
- Edema pulmonar.
- Ansiedade, inquietude, convulsão.
- Náusea, vômito, diarreia.
- Alguns efeitos adversos podem estar associados à retirada do opioide.

Interações de medicamentos ^{3, 51}

- Ioimbina: pode aumentar efeitos adversos. Cautela ao iniciar tratamento.
- Clonidina: pode resultar em hipertensão. Monitorar intensamente a pressão arterial após a administração de naloxona.

Orientação ao paciente

- Restrito para uso hospitalar.

Aspectos farmacêuticos ^{2-4, 8, 17}

- Armazenar a 25 °C, proteger da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Estável por 24 horas em soro fisiológico 0,9% ou glicose 5% em concentração 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.

CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA

Tatiana Aragão Figueiredo

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 13.2

Apresentação

- Cápsulas 10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg.

Indicações ²⁻⁴

- Depressão maior.

Contraindicações ^{2, 3}

- Distúrbios da condução cardíaca, após enfarte do miocárdio, arritmias cardíacas, doença hepática grave (ver apêndice C), fase de mania da doença bipolar, porfiria.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antidepressivos tricíclicos.
- Uso de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) nos últimos 15 dias (a troca de um IMAO pelo tricíclico ou vice-versa deve guardar o intervalo mínimo de 15 dias).
- Crianças e adolescentes.

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso de álcool e outros depressores do SNC (aumento dos efeitos sedativos).
 - transtorno bipolar (pode causar reversão maníaca).
 - doença cardiovascular, tendência suicida, histórico de etilismo, prostatismo, epilepsia, hipertireoidismo, glaucoma, esquizofrenia e retenção urinária.
 - lactação: avaliar potenciais benefícios e riscos.
 - idosos (reduzir doses).
 - eletrochoque concomitante (pode aumentar os riscos do eletrochoque).
 - feocromocitoma.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 3, 9}**Adolescentes**

- 25 a 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, à noite.

Adultos

- Dose inicial de 25 mg, por via oral, a cada 24 horas, à noite, aumentado se necessário até 75 a 100 mg. Dose máxima diária: 150 mg.
- A dose de resposta deve ser mantida por 3 a 4 meses, sendo reduzida à metade.
- O tratamento deve ser mantido por 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 reaparecerem, retomam-se os níveis iniciais.

Idosos

- 25 a 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, à noite.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes²⁻⁴

- 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.
- Eliminação urinária e biliar

Efeitos adversos^{2, 3}

- Hipotensão ortostática, taquicardia, arritmia, enfarte do miocárdio, morte súbita.
- Tremor, fraqueza, sonolência, tontura, cefaleia, insônia, alucinações, ataxia, acidente vascular cerebral, crise convulsiva, visão turva.
- Secura na boca, gengivite, aumento do apetite, náusea, anorexia, dispepsia, obstipação, diarreia.
- Diminuição da função hepática, icterícia.
- Agranulocitose, aplasia medular, eosinofilia, trombocitopenia.
- Efeitos anticolinérgicos: xerostomia, midríase, cicloplegia, retenção urinária, diminuição da motilidade gastrointestinal, taquicardia e em altas doses, delírio.
- Ginecomastia, alterações dos níveis glicêmicos, aumento de peso, disfunção sexual, porfiria.
- Urticária, alopecia.
- Sudorese excessiva.

Interações de medicamentos^{3, 9, 37}

- Ácido valproico, amprenavir, antidepressivos bloqueadores seletivos da recaptção de serotonina, antipsicóticos, bupropiona, cimetidina, fluconazol, fosamprenavir, ritonavir, terbinafina: aumento de efeito do antidepressivo.

Monitorar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo; ajustes da dose da nortriptilina podem ser necessários.

- Álcool e outros depressores do sistema nervoso central, anticoagulantes cumarínicos, fármacos com efeitos anticolinérgicos (anti-histamínicos H_1 , antiparkinsonianos e neurolépticos): podem ter seus efeitos potencializados. Em pacientes recebendo anticoagulante oral, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado e ajustes da dose do anticoagulante podem ser necessários.
- Amiodarona, bepridil, cinacalcete, cisaprida, disopiramida, dofetilida, do-lasetrona, droperidol, enflurano, espiramicina, fenitoína, fenotiazinas, flu-conazol, haloperidol, halotano, hidrato de cloral, ibutilida, isoflurano, lido-flazina, mesoridazina, octreotida, pentamidina, pimizida, proclorperazina, sulfametoxazol, tioridazina, trimetoprima, vasopressina, venlafaxina, zolmi-triptana: pode levar a aumento da toxicidade da nortriptilina. Monitorar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo; ajustes da dose da nortriptilina podem ser necessários.
- Anfetaminas, antiarrítmicos, antibióticos macrolídeos e quinolonas, anti-histamínicos, antimaláricos, bloqueadores adrenérgicos: aumento da toxicidade da nortriptilina. Monitorar a concentração plasmática, sinais e sintomas de toxicidade do antidepressivo; ajustes da dose da nortriptilina podem ser necessários.
- Carbamazepina e rifapentina: diminuição de efeito da nortriptilina. Monitorar as concentrações plasmáticas da nortriptilina; ajustes de doses podem ser necessários.
- Clonidina, guanetidina, guanadrel, guanfacina: podem ter seus efeitos di-minuídos. Monitorar a pressão arterial para possível ajuste de dose dos anti-hipertensivos.
- Inibidores da MAO, linezolida: a associação pode levar a neurotoxicidade, convulsões, ou síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclô-nus, alterações do estado mental).
- Simpaticomiméticos: o uso concomitante com nortriptilina pode levar a hi-pertensão, arritmia cardíaca e taquicardia. A vasoconstrição proveniente de fármacos alfa-adrenérgicos e de outros simpaticomiméticos é substancial-mente reforçada com a presença de antidepressivos tricíclicos. Se estes fár-macos são utilizados em associação com nortriptilina, um acompanhamento atento e uma redução da dose do simpaticomimético é necessária.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 9}

- Alertar para evitar uso de bebida alcoólica.
- Orientar que deve ser administrado após a alimentação para prevenir irri-tação gástrica.
- Informar sobre a demora no início de resposta terapêutica.
- Orientar sobre a mudança de frequência cardíaca e para levantar-se mais len-tamente, de modo a evitar hipotensão ortostática.
- Evitar dirigir e operar com máquinas que exijam atenção.
- Não descontinuar o uso de maneira repentina.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas. Caso esqueça uma dose, não use o medicamento pela manhã e espere até a próxima noite.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob temperatura entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado e ao abrigo da luz.
- Sob forma de cloridrato, apresenta-se como pó branco ou quase branco, so-lúvel em água. Solução aquosa a 1% tem pH 5,0.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número muito elevado de interações de medicamentos, por isto deve ser feita uma pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar nortriptilina ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente. Os efeitos terapêuticos podem demorar de 15 a 21 dias para se manifestar. Monitorizar pressão arterial e frequência cardíaca nas semanas iniciais.

CLORIDRATO DE ONDANSETRONA

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: itens 6.3 e 16.4

Apresentações

- Comprimidos 4 mg e 8 mg.
- Solução injetável 2 mg/mL.

Indicações ^{2-4, 8, 33}

- Profilaxia de náusea e vômito induzidos por antineoplásicos com potencial emetogênico moderado e alto.

Contraindicação ^{3, 8, 33}

- Hipersensibilidade à ondansetrona.

Precauções ^{2-4, 6, 8, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - sensibilidade cruzada com antagonistas seletivos dos receptores 5-HT₃.
 - íleo progressivo ou distensão gástrica (podem ser mascarados pelo fármaco).
 - pacientes com menos de 4 meses (requerem cuidadoso monitoria).
 - uso intravenoso (pode produzir alterações transitórias no eletrocardiograma).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Não estimula o peristaltismo gástrico ou intestinal. Não usar em substituição à sucção nasogástrica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 8, 33}

Crianças

Profilaxia de náusea e vômito induzidos por quimioterapia

- 4 a 11 anos: 4 mg, por via oral, 30 minutos antes da quimioterapia, repetir 4 e 8 horas após a primeira dose e prosseguir com 4 mg a cada 8 horas por 1 a 2 dias após o término da quimioterapia.
- 6 meses a 18 anos: 0,15 mg/kg, por via intravenosa, 30 minutos antes da quimioterapia, repetir 4 e 8 horas após a primeira dose. Ou então, 3 a mg/m², imediatamente antes da quimioterapia (dose única, máxima de 8 mg), repetidos a cada 8 a 12 horas durante a terapia e por pelo menos 24 horas após o término ou seguidos por 4 mg, via oral, a cada 8 a 12 horas, por até 5 dias.

Adultos

Profilaxia de náusea e vômito induzidos por quimioterapia

- 8 mg, por via oral, 30 minutos antes da quimioterapia, repetir a dose após 8 horas e, então, a cada 12 horas por 1 a 2 dias após o término da quimioterapia. Ou então, 24 mg em dose única, por via oral, 30 minutos antes do início da terapia.
- 0,15 mg/kg, por via intravenosa, 30 minutos antes da quimioterapia, repetir 4 e 8 horas após a primeira dose. Ou então, 0,45 mg/kg, por via intravenosa, 1 vez ao dia.

Administração

- Injeção intramuscular: administrar não diluído.
- Injeção intravenosa: administrar por 2 a 5 minutos como solução não diluída.
- Infusão intravenosa diluída em 50 mL de solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%: administrar durante 15 a 30 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Boa absorção após administração oral. Alimentos aumentam a absorção.
- Início de ação: 30 minutos.
- Pico de ação: 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 3 a 6 horas.

Efeitos adversos ^{2-4, 7-8, 33}

- Obstipação (6% a 11%), diarreia (2% a 7%), xerostomia (5% a 17%).
- Cefaleia (9% a 27%), mal-estar e fadiga (9% a 13%), sonolência (8%), febre (2% a 8%), tontura (4% a 7%), ansiedade (6%), sensação de frio (2%).
- Prurido (2% a 5%), exantema (1%).
- Distúrbio ginecológico (7%), retenção urinária (5%).
- Reação no sítio de injeção (4%).
- Parestesia (2%).
- Hipóxia (9%).
- Aumento das enzimas hepáticas (1% a 5%).
- Efeitos graves (inferior a 1%): arritmia cardíaca, parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, angina, broncoespasmo, laringoespasmo, anafilaxia.

Interações de medicamentos ^{3, 4, 5, 33}

- Apomorfina: aumento do efeito hipotensivo e perda de consciência. O uso concomitante é contraindicado.
- Ciclofosfamida: Redução da exposição sistêmica à ciclofosfamida. Monitorar a resposta terapêutica do paciente e, se necessário, aumentar a dose.
- Mesoridazina, pimozida e tioridazina: alterações transitórias no eletrocardiograma e aumento do risco de cardiotoxicidade. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{3, 33}

- 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 administração independentemente do horário das refeições.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 33}

- Armazenar entre 2 e 30 °C. Proteger da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A solução injetável é compatível com glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, mantendo-se 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.

CLORIDRATO DE PENICILAMINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 8.2

Apresentação

- Cápsula 250 mg.

Indicações ¹⁻⁴

- Antídoto para intoxicação por metais pesados (agente quelante para mercúrio, níquel, chumbo, arsênio e cobre).

- Doença de Wilson.
- Artrite reumatoide grave (alternativa de segunda linha quando não houver resposta ao tratamento convencional).

Contraindicações ^{1-4, 9}

- Hipersensibilidade a penicilamina.
- Anemia aplástica e/ou agranulocitose.
- Insuficiência renal moderada a grave.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Gravidez; exceto na Doença de Wilson (ver Apêndice A)
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{1-4, 9, 37}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - hipersensibilidade conhecida a penicilinas (possibilidade de reação cruzada).
 - uso concomitante com suplementos contendo sais minerais.
 - uso concomitante com medicamentos nefrotóxicos, antimaláricos e citotóxicos.
 - idosos (risco de potencializar efeitos adversos hematológicos).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 9}

Crianças

Intoxicação por metais pesados

- 20 a 40 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 tomadas.
- Dose usual: 30 a 40 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 tomadas, 2 horas antes das refeições ou 3 horas depois, durante 1 a 6 meses.

Doença de Wilson

- Dose máxima de 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 tomadas, 2 horas antes das refeições. Dose mínima: 500 mg/dia.

Artrite reumatoide grave (segunda linha)

- Dose de manutenção: 15 a 20 mg/kg/dia, por via oral.
- A dose inicial deve ser reduzida ou aumentada em intervalos de 4 semanas, por um período de 3 a 6 meses.

Adultos

Intoxicação por metais pesados

- 1 a 2 g/dia, por via oral, dividido em 3 tomadas, 2 horas antes das refeições ou 3 horas depois.
- O tratamento deve ser continuado por 1 a 2 meses.

Doença de Wilson

- 1,5 a 2 g/dia, por via oral, dividido em 3 tomadas, 2 horas antes das refeições, no 1º ano. A partir do 2º ano, dose de manutenção de 0,75 a 1 g/dia.
- No caso de gravidez, a dose diária deve ser limitada para 1 g. Se o parto for por cesariana, reduzir a dose como consta nas observações.

Artrite reumatoide grave (segunda linha)

- 125 a 250 mg/dia, por via oral, aumentando-se a dose mais 125 a 250 mg a cada 1 a 3 meses, até uma resposta satisfatória ou se ocorrer toxicidade.
- Na falta de resposta satisfatória ao tratamento após 3 a 4 meses, o tratamento deve ser descontinuado.
- Muitos pacientes necessitam de dose diária de manutenção de 500 a 750 mg/dia.
- Após a remissão da doença, o tratamento deve ser continuado por mais de 6 meses, a dose pode ser diminuída em 125 a 250 mg a cada 3 meses. Recorrência pode ocorrer.

Idosos

Intoxicação por metais pesados

- Dose inicial: 125 mg/dia, por via oral. Se a dose for bem tolerada, aumentar 125 mg/dia, no máximo até 750 mg/dia, dividido em 3 tomadas.

Doença de Wilson

- 20 mg/kg/dia, por via oral, dividido em 3 tomadas, 2 horas antes das refeições.
- A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta.

Artrite reumatoide grave (segunda linha)

- Dose inicial: 125 mg/dia, por via oral, durante 1 mês. Aumentar a dose em 125 mg a cada 4 semanas, até a dose diária máxima de 1g.

Nota:

- em caso de intervenção cirúrgica, reduzir a dose diária para, no máximo, 250 mg, por 6 semanas antes da cirurgia e manter essa dose até a cicatrização completa da ferida operatória.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- 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 ^{1-4, 9}

- Náuseas, perda do paladar e anorexia
- Febre
- Reações cutâneas de hipersensibilidade, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica.
- Proteinúria, hematúria, síndrome nefrótica.
- Síndrome semelhante a lupo, miastenia grave, síndrome semelhante a artrite reumatoide, polimiosite, dermatomiosite.
- Úlceras na mucosa oral e estomatite, alopecia, pênfigo.
- Alteração da função hepática, hepatite.
- Neurite óptica.
- Bronquiolite, pneumonia.
- Ginecomastia.

Interações de medicamentos ^{1-4, 37}

- Alimentos, antiácidos, ferro e outros metais: risco de redução do efeito da penicilamina.
- Anti-inflamatórios não-esteroides: aumento do risco de nefrotoxicidade.
- Auranofina, aurotioglicose, aurotiomalato de sódio: aumento do risco de depressão medular.
- Clozapina: pode causar agranulocitose.
- Diazepam (via intravenosa): pode causar flebite.
- Digoxina e zinco: podem ter sua efetividade diminuída pela penicilamina
- Probenecida: pode causar redução do efeito da penicilamina.

Orientações ao paciente ^{3, 4, 9}

- Administrar com o estômago vazio, 1 hora antes da alimentação, ou 2 a 3 horas depois.
- Respeitar intervalo de pelo menos 1 hora para a ingestão de outros medicamentos ou leite.

Aspectos farmacêuticos

- Manter a temperatura ambiente, ao abrigo do ar, luz e umidade.

CLORIDRATO DE PILOCARPINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 21.5

Apresentação

- Colírio 2%

Indicações¹

- Glaucoma crônico de ângulo aberto.
- Hipertensão ocular.
- Tratamento de emergência de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Contraindicações¹⁻³

- Irite aguda.
- Uveíte anterior.
- Algumas formas de glaucoma secundário.
- Inflamação aguda do segmento anterior.
- No pós-cirúrgico de glaucoma de ângulo fechado (risco de sinéquia posterior).
- Hipersensibilidade a pilocarpina.

Precauções^{1, 2, 4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença da retina (risco de descolamento da retina).
 - lesão na córnea ou conjuntiva.
 - glaucoma de ângulo aberto e tratamento de longa duração (monitorar a pressão intraocular e os campos visuais).
 - doença cardíaca, hipertensão.
 - asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica que requer farmacoterapia.
 - úlcera péptica.
 - obstrução do trato urinário.
 - doença de Parkinson.
 - crianças (segurança e eficácia não estão estabelecidas).
 - surgimento de sintomas de toxicidade sistêmica (interromper o tratamento).
 - lactação: pode ocorrer absorção sistêmica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração¹⁻⁵

Adultos

- Glaucoma crônico de ângulo aberto – 1 gota 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 agudo de ângulo fechado – 1 gota a cada 10 minutos por 30 a 60 minutos, seguido de 1 gota a cada 1 a 3 horas até redução da pressão intraocular.
- Íris pigmentada pode requerer concentração maior do miótico ou administração mais frequente, correndo o risco de dose excessiva.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes⁴

- 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 intraocular ocorre geralmente em até 75 minutos e persiste por 4 a 14 horas.

Efeitos adversos^{1, 3, 4, 9}

- Dor nos olhos, visão turva, espasmo ciliar, lacrimejamento, miopia, cefaleia, congestão vascular conjuntival, queratite superficial, hemorragia vítrea e aumento do bloqueio pupilar.
- Opacidade das lentes após uso prolongado.

- Raramente: efeitos sistêmicos incluindo hipertensão, taquicardia, broncoespasmo, edema pulmonar, salivação, sudorese, náusea, vômito e diarreia.

Interações de medicamentos ³

- Latanoprost: pode ter sua eficácia reduzida. Administrar a dose noturna de pilocarpina 10 minutos após aplicação da latanoprost; de preferência, uma hora após latanoprost.

Orientações aos pacientes ^{1-3, 9}

- Alertar que o colírio de pilocarpina causa dificuldade de adaptação à luz (ofuscamento) e pode causar espasmo de acomodação.
- Alertar para não operar máquinas ou dirigir até que a visão esteja límpida.
- Ensinar a pressionar com o dedo o saco lacrimal por 1 a 2 minutos após instilação da solução, para evitar excessiva absorção sistêmica.
- Orientar para lavar as mãos antes da aplicação.
- Agitar o frasco antes de usar.
- Ensinar cuidado para não contaminar o frasco de colírio, que deve ser de uso exclusivo.
- Dose esquecida: alertar para usar a dose esquecida o mais breve possível. Se estiver perto da hora regular, aplicar a dose normal e ignorar a dose esquecida. Alertar para não aplicar duas doses ao mesmo tempo.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura ambiente, longe da luz direta.

CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

Luciana dos Santos

Na Renome 2010: item 12

Apresentação

- Comprimido 50 mg.
- Solução oral 1 mg/mL e 10 mg/mL

Indicações ^{1-3, 8, 33, 49}

- Profilaxia e tratamento de deficiência de piridoxina.
- Prevenção de neurite periférica induzida por fármacos (isoniazida, penicilamina).
- Anemia sideroblástica.

Contraindicação ^{3, 33, 49}

- Hipersensibilidade à piridoxina ou a qualquer componente da formulação.

Precauções ^{2-4, 33, 49}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso prolongado de doses diárias de 50 mg a 2 g (pode ocorrer neurite sensorial).
 - adultos recebendo doses diárias acima de 200 mg (podem ocorrer dependência e síndrome de retirada).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez: A e C (dose superior a dietética recomendada) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-3, 8, 33, 49}

Crianças

Deficiência de piridoxina

- 5 a 25 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 semanas. Após, 1,5 a 5 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Neurite periférica induzida por fármacos

- Profilaxia: 1 a 2 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas.

- Tratamento: 10 a 50 mg, por via oral, a cada 24 horas. Dose máxima: 200 mg por dia.

Adultos

Deficiência de piridoxina

- Profilaxia na gravidez e lactação: 1,5 a 2,5 mg por via oral a cada 24 horas.
- Tratamento: 25 a 50 mg, via oral, a cada 8 horas.

Neurite periférica induzida por fármacos

- Profilaxia: 10 mg, por via oral, a cada 24 horas.
- Tratamento: 50 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Anemia sideroblástica

- 100 a 400 mg/dia, por via oral, em doses divididas.
- Ajuste de dose em hemodiálise: dose suplementar de 10 mg a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 33, 49}

- Pico de concentração: 1,25 horas.
- Meia-vida de eliminação: 15 a 20 dias.
- Absorção: rapidamente absorvido (jejuno).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (35% a 63%).

Efeitos adversos ^{1-3, 33, 49}

- Ocorrem em menos de 1%.
- Acidose, diminuição da lactação
- Ácido fólico sérico diminuído.
- Náusea.
- Reações alérgicas (fotosensibilidade).
- Cefaleia, insônia, epilepsia.
- Enzimas hepáticas aumentadas.
- Parestesia, neuropatia.

Interações de medicamentos ³

- Altretamina: pode ocorrer redução do efeito da altretamina. Evitar o uso concomitante.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 49}

- Orientar para adotar na dieta ou aumentar a ingestão de carnes, legumes e cereais, que são ricos em piridoxina.
- Pode ser administrado por via oral sem considerar a presença de alimentos (sem interferência na absorção).
- Em caso de esquecimento de dose, orientar para que o indivíduo a tome assim que lembrar. Não dobrar doses.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 33, 49}

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 ° C, em recipientes herméticos e protegido da luz.

CLORIDRATO DE PRILOCAÍNA + FELIPRESSINA

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.2

Apresentação

- Solução injetável para uso odontológico 3% (30 mg/mL) + 0,03 UI/mL.

Indicação

- Anestésico local para uso odontológico (anestesia infiltrativa).
- Uso restrito para pacientes que não podem utilizar cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina.

Contraindicações ^{2, 3, 42}

- Hipersensibilidade a um ou a ambos os fármacos.

- Metemoglobinemia.
- Hipovolemia
- Bloqueio cardíaco.

Precauções ^{2-4, 42}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipertensão grave não tratada, doença cardíaca grave, choque, arritmia e bradicardia.
 - crianças, idosos e pacientes enfraquecidos.
 - doença renal e hepática.
 - epilepsia, depressão respiratória, porfiria, miastenia grave e hipóxia.
 - doses elevadas (pode ocorrer metemoglobinemia, que pode ser tratada com a administração intravenosa de cloreto de metiltionínio 1%, dose 1 mg/kg).
 - lactação: não há estudos conclusivos para determinar o risco durante a amamentação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{3, 4, 42}

Nota:

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

Crianças (até 10 anos)

Anestesia infiltrativa

- 40 mg.

Adultos

Anestesia infiltrativa

- 40 a 80 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 9}

- Início de efeito: 2 minutos.
- Duração de efeito: 2 a 3 horas.
- Meia-vida: 10 a 150 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (1% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{2, 3, 42}

- Hipotensão, bradicardia, arritmias, metemoglobinemia, convulsão.
- Raro: hipersensibilidade.
- Porfiria.
- Nervosismo, visão borrada, ansiedade, tremor, depressão respiratória, sonolência, perda da sensibilidade, perda da consciência.

Interações de medicamentos ³

- 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 (*Hypericum perforatum*): pode aumentar risco de colapso cardiovascular ou retardar o efeito da anestesia. O uso da erva-de-são-joão deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.
- Óxido nítrico: pode aumentar o risco de metemoglobinemia.

Orientações aos pacientes ³

- Pode ocorrer dormência na língua, nos lábios, no interior das bochechas, podendo durar algumas horas após utilização do medicamento.
- Orientar para evitar mastigação de alimentos sólidos até retorno da sensibilidade normal.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 42}

- Armazenar sob temperatura entre 15 a 30 °C.

CLORIDRATO DE PROMETAZINA

Ana Cláudia de Brito Passos

Na Rename 2010: itens 4 e 6.3

Apresentação

- Solução injetável 25 mg/mL.

Indicações³

- Anafilaxia (adjuvante).
- Terapêutica antineoplásica (adjuvante)

Contraindicações³⁻⁶

- Hipersensibilidade ou história de reação idiossincrática a prometazina ou a outras fenotiazinas e a sulfitos (ampolas contêm metabissulfito).
- Injeção subcutânea ou intra-arterial.
- Estado comatoso.
- Sintomas do trato respiratório baixo, incluindo asma.
- Crianças com menos de 2 anos apresentam maior risco potencial de depressão respiratória fatal.

Precauções^{1-4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pacientes com hipertrofia prostática, retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica estenosante e obstrução piloroduodenal, devido aos efeitos anticolinérgicos.
 - durante a indução e a recuperação de anestesia (devido aos efeitos musculares, pode aumentar o risco de regurgitação e aspiração do conteúdo gástrico).
 - pacientes com convulsões, depressão da medula óssea, agranulocitose, leucopenia, disfunção hepática (ver Apêndice C) e renal, doença cardiovascular e função respiratória comprometida.
 - crianças e idosos (apresentam maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos e sobre o sistema nervoso central, podendo ocorrer reação paradoxal).
 - pacientes pediátricos com doença aguda associada a desidratação ou com sinais e sintomas sugestivos da síndrome de Reye ou outras doenças hepáticas.
 - uso concomitante de outros fármacos que afetam o limiar epileptogênico (exemplo: narcóticos ou anestésicos locais).
 - pacientes pediátricos com vômito não complicado (uso não recomendado); limitar o uso em vômito prolongado de etiologia desconhecida.
 - síndrome neuroléptica maligna.
 - lactação (ver Apêndice B).
 - porfiria.
- Monitorar a pressão arterial.
- Reações graves podem ocorrer no lugar da injeção (após injeção única pelas vias intravenosa, subcutânea ou intra-arterial inadvertida); pode ser necessária intervenção cirúrgica como fasciotomia, enxerto cutâneo e amputação; o risco é aumentado com concentrações acima de 25 mg/mL e com taxas de infusão superior a 25 mg/min.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de Administração^{1-4,9}

Crianças

Anafilaxia e adjuvante na terapêutica antineoplásica

- 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.

Adultos

Êmese e adjuvante na terapêutica antineoplásica

- 12,5 a 25 mg, em injeção intramuscular profunda ou injeção intravenosa lenta (diluído para 2,5 mg/mL), a intervalos de 4 a 6 horas.

Anafilaxia

- 25 mg, por via intramuscular ou intravenosa, a intervalos de 2 horas.

Idosos

Anafilaxia e adjuvante na terapêutica antineoplásica

- 6,25 a 12,5 mg, por via intravenosa, iniciar pela dose mais baixa que produza efeito desejado, para limitar o risco de dano tecidual.

Nota:

- 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.

Aspectos farmacocintéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- 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, pode persistir por até 12 horas
- Liga-se a proteínas plasmáticas em cerca de 76 a 93%
- Meia-vida: 5 a 15 horas
- Metabolismo: hepático
- Excreção: renal e biliar.

Efeitos adversos ^{2-4, 11}

- Tontura, lassidão, zumbido, incoordenação, fadiga, insônia, tremores e crises oculogiras.
- Retenção urinária.
- Visão borrada (diplopia).
- Encefalopatia.
- Coreoatetose (movimentos atetoides), distonia.
- Febre e ataque cardíaco.
- Dano tecidual grave no local das injeções, exantema, necrólise tecidual, reações de hipersensibilidade, fotossensibilidade, dermatite e urticária.
- Icterícia, náuseas e vômitos, obstrução intestinal e xerostomia.
- Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, trombose venosa.
- Bradicardia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, doença coronária grave.
- Alucinações, euforia, nervosismo, excitação, estado catatônico, histeria e transtorno psicótico, depressão do SNC, vertigem, sinais extrapiramidais, sedação, sonolência, cefaleia, confusão, debilidade psicomotora, convulsões, síndrome neuroléptica maligna, cognição prejudicada.
- Depressão respiratória, apneia, asma, congestão nasal e broncospasmo.
- Arterioespasmo e gangrena podem ocorrer como resultado de injeção intra-arterial inadvertidamente.

Interações de medicamentos ³

- Alcaloides da beladona: aumento excessivo dos efeitos anticolinérgicos.
- Cisaprida, esparfloxacino, gatifloxacino e grepafloxacino: uso simultâneo com prometazina pode resultar em prolongamento do intervalo QT e/ou *torsades de pointes*. O uso concomitante é contraindicado.
- Fenilalanina: aumento do risco de discinesia.
- Lítio: em caso de uso concomitante, podem ocorrer fraqueza, discinesias, sintomas extrapiramidais, encefalopatia.
- Meperidina: aumento dos efeitos depressores do sistema nervoso central e respiratório.
- Midodrina: uso concomitante pode aumentar o risco de acatisia.

- Outros fármacos depressores respiratórios: risco de depressão acentuada. Evitar em pacientes pediátricos.
- Procarbazona: risco de depressão do sistema nervoso central.
- Propranolol: pode elevar o risco de aumento da pressão arterial.

Orientações aos pacientes ³

- Alertar para notificar imediatamente caso haja sintomas: batimento cardíaco irregular, respiração lenta ou incômodo ao respirar, erupção cutânea, prurido, urticária, pele ou olhos amarelados, dor, ardor ou inchaço no lugar da injeção, visão turva, zumbido nos ouvidos.
- Também notificar em casos de efeitos mais sérios, tais como: sonolência ou tontura, dificuldade para dormir, nervosismo, depressão, boca ressecada, obstipação.
- Orientar para a interrupção do uso 2 dias antes de realizar testes cutâneos de alergia, devido à possibilidade de obtenção de resultados falso-negativos. Este medicamento pode afetar os resultados de alguns exames médicos.
- 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.
- 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 ^{3, 4}

- Armazenar a temperatura entre 15 e 30 °C. Não congelar. Manter ao abrigo de umidade e luz, em recipiente bem fechado.
- Não utilizar se estiver com a coloração alterada ou se houver precipitação.
- Observar orientação específica do produtor quanto à diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Incompatibilidades em solução: alopurinol, gliconato de cálcio, ceterolaco, substâncias alcalinas, aminofilina, barbitúricos, benzilpenicilina, carbenicilina, cloranfenicol, clorotiazida, cefmetazol, cefoperazona, cefotetana, dime-nidrinato, heparina, succinato sódico de hidrocortisona, metilicina, morfina, nalbufina, furosemida, doxorubicina (formulação lipossomal), e alguns meios de contraste e soluções nutritivas.

CLORIDRATO DE PROPAFENONA

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.2

Apresentações

- Comprimido 150 mg e 300 mg
- Solução injetável 3,5 mg/mL

Indicações ^{3, 33}

- Fibrilação atrial e flúter.
- Taquicardia supraventricular paroxística (apenas comprimido de liberação imediata).
- Arritmia ventricular (apenas comprimido de liberação imediata).

Contraindicações ^{2-4, 33}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Bradicardia sinusal.
- Distúrbios broncoespásticos.
- Choque cardiogênico.
- Desequilíbrio eletrolítico.
- Insuficiência cardíaca congestiva não controlada.

- Hipotensão grave.
- Distúrbios de geração de impulso e/ou de condução sinoatrial, atrioventricular e intraventricular (ex.: bloqueio atrioventricular, síndrome do nó sinoatrial) na ausência de marca-passo artificial.

Precauções ^{2-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - elevada dosagem de anticorpos antinucleares (ANA), como em lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.
 - distúrbios hematológicos.
 - hipersensibilidade ao propranolol, pela semelhança estrutural.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - pós-enfarte do miocárdio com arritmias ventriculares assintomáticas ou pouco sintomática (não utilizar o fármaco pelo risco de aumento da mortalidade).
 - lactação – presente no leite materno.
- Pode ocorrer piora ou desencadeamento de insuficiência cardíaca congestiva.
- Pode alterar o limiar do marca passo.
- Eventos pró-arrítmicos (pode ocorrer piora ou desencadeamento de arritmias).
- Comprometimento da espermogênese.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C

Esquemas de administração ^{3, 4, 33}

Adultos

Fibrilação atrial e flúter

- Dose inicial: 150 mg, por via oral, a cada 8 horas. Aumentar a dose a cada 3 a 4 dias até 225 a 300 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Dose 2 mg/kg, por via intravenosa direta. Seguido por 0,0078 mg/kg/min, via infusão intravenosa.

Taquicardia supraventricular paroxística (apenas comprimido de liberação imediata)

- Dose inicial: 150 mg, por via oral, a cada 8 horas. Aumentar a dose a cada 3 a 4 dias até 225 a 300 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Dose de 1 a 2,5 mg/kg, por via intravenosa.

Arritmia ventricular (apenas comprimido de liberação imediata)

- Dose inicial: 150 mg, por via oral, a cada 8 horas. Aumentar a dose a cada 3 a 4 dias até 225 a 300 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Dose de 2 mg/kg, por via intravenosa direta, seguido de 2 mg/min, por infusão intravenosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Biodisponibilidade: 12%, aumenta com a dose.
- Pico de concentração: 2 a 3 horas.
- Metabolismo hepático. Metabolito ativo. Sofre metabolismo de primeira passagem. Paciente classificado como metabolizador lento, de polimorfismo espartaína/debrisoquina, pode experimentar alta incidência de reação adversa.
- Meia-vida de eliminação: 5 a 8 horas; para os metabolizadores lentos 10 a 32 horas.
- Excreção: 38% renal, depuração endógena renal 1,3 L/kg/h; 53% nas fezes.
- Dialisável: não.

Efeitos adversos ^{3, 4, 33}

- Angina (5%), dor no peito (2%), fibrilação atrial (1%), bloqueio atrioventricular (0,2 a 2,5%), bradiarritmia (1,5%), insuficiência cardíaca congestiva (2 a 3%), bloqueio de ramo (1,2%), alteração do ritmo funcional do coração,

alteração no eletrocardiograma (2%), bloqueio cardíaco, hipotensão (1%), palpitação (3%), disfunção do nodo sinusal, arritmia ventricular (5%).

- Exantema (3%), alopecia (1%), lupus eritematoso cutâneo subagudo.
- Obstipação (7%), diarreia (2,5%), alteração no paladar (7 a 14%), náusea/vômito (11%), anorexia (2%), desconforto abdominal (2%), dispepsia (3%).
- Equimose (2 a 4%).
- Tontura (12%), fadiga (6%), ataxia (2%), tremor (1%), vertigem/cefaleia (4%), neuropatia periférica.
- Visão borrada (4%).
- Impotência (menos de 1%).
- Broncoespasmo.

Interações de medicamentos ^{3, 33}

- Bepridil, cisaprida, levometadona, mesoridazina, pimozida, ritonavir, saquinavir, tipranavir, terfenadina, tioridazina, ziprasidona: uso concomitante contraindicado, pelo aumento do risco de cardiotoxicidade devido a efeito aditivo ou inibição do metabolismo.
- Bupropiona, clozapina, fluoxetina, paroxetina, sertralina e tolterodina: podem aumentar o efeito/toxicidade da propafenona. Monitorar sinais e sintomas específicos, principalmente cardiotoxicidade.
- Ciclosporina, digoxina, metoprolol, teofilina e varfarina: podem ter a efetividade/toxicidade aumentada. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Rifampicina e rifapentina: podem reduzir efetividade da propafenona. Monitorar sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ^{3, 33}

- Orientar para usar o medicamento mesmo que o paciente esteja sentindo-se bem. Não deixar de usar o medicamento sem falar com o médico.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver a menos de 4 horas do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar os comprimidos e a solução injetável entre 15 e 30 °C, proteger do calor, umidade e luz direta.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Compatível em glicose 5% na concentração de 1 e 2 mg/mL. Mais estável em seringa de polipropileno.

ATENÇÃO: terapia intravenosa é superior a dose única de 600 mg por via oral apenas nas primeiras duas horas de administração. Este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isso é necessário uma pesquisa específica ao avaliar a terapia com este fármaco. Sinais/sintomas de cardiotoxicidade: prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 2.3, 14.2, 14.3, 14.4.2 e 18.2

Apresentações

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

Indicações ^{1-4, 33}

- Profilaxia da enxaqueca.
- Arritmias cardíacas associadas a tirotoxicose, feocromocitoma, anestesia geral, exercício, emoção e uso de cocaína.
- Tratamento de cardiopatia isquêmica: angina e enfarte agudo do miocárdio.
- Hipertensão arterial sistêmica, em crianças.

Contraindicações ^{1-4, 33}

- Hipersensibilidade ao propranolol.
- Hipotensão.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Síndrome do nó sinoatrial
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.
- Asma ou história de doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Acidose metabólica.
- Angina de Prinzmetal
- Doença arterial periférica grave.

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado em pacientes em uso de anestésicos que diminuam a função do miocárdio.
- Suspender o fármaco 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 enfarte do miocárdio.
- Deve ser utilizado com cautela em pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência cerebrovascular, doença vascular periférica, miastenia grave, bloqueio atrioventricular de 1º grau, hipertensão portal, reações de hipersensibilidade, 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 por via intravenosa, fazer monitoria eletrocardiográfica e da pressão arterial.
- O risco de efeitos adversos é aumentado em pacientes idosos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C e D (ver apêndice A).
- Lactação.

Esquemas de administração ^{1-4, 33}

- A administração por via intramuscular não é recomendada.

Crianças e adolescentes

Profilaxia de enxaqueca

- Abaixo de 35 kg: 10 a 20 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Acima de 35 kg: 20 a 40 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Hipertensão arterial

- Neonatos: dose inicial 0,25 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas, aumentando se necessário até no máximo 2 mg/kg a cada 8 horas.
- Crianças de 1 mês a 12 anos: dose inicial 0,25 a 1 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas, aumentando se necessário até no máximo 5 mg/kg/dia, dividido a cada 8 horas.
- Crianças acima de 12 anos: 40 mg, por via oral, a cada 12 horas, aumentado gradualmente até 120 a 240 mg por dia, dividido a cada 8 ou 12 horas. Dose máxima diária: 320 mg.

Arritmias cardíacas

- Neonatos:
- 0,25 a 0,50 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas.

- 0,2 a 0,5 mg/kg, por via intravenosa lenta sob monitoria, a cada 6 ou 8 horas.

Crianças de 1 mês a 18 anos:

- Dose inicial 0,25 a 0,50 mg/kg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas, ajustada conforme a resposta, até o máximo de 1 mg/kg, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 160 mg.
- 0,25 a 0,5 mg/kg, por via intravenosa lenta sob monitoria, a cada 6 ou 8 horas.

Adultos

Profilaxia de enxaqueca

- Dose inicial 40 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 80 a 160 mg/dia. Aumentar a dose no intervalo de uma semana. Dose máxima diária: 240 mg.

Arritmias cardíacas e tratamento de crise tireotóxica

- 10 a 40 mg, por via oral, a cada 6 ou 8 horas.
- 1 a 3 mg, por via intravenosa, na velocidade de 1 mg/minuto. Se necessário, a segunda dose pode ser dada após 2 minutos da primeira, dose adicional não deve dada em menos de 4 horas. Dose máxima 10 mg (5 mg em anestesia).

Angina

- Dose inicial 40 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 120 a 240 mg/dia.

Profilaxia após enfarte do miocárdio

- Dose inicial 40 mg, por via oral, a cada 6 horas, durante 2 a 3 dias, seguido de 80 mg, por via oral, a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Biodisponibilidade 30 a 70%. A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade do propranolol.
- Início da ação: 1 a 2 horas (oral) e 2 a 10 minutos (intravenoso).
- Início da resposta anti-hipertensiva: 2 a 3 semanas.
- Pico de concentração (oral): 1 a 1,5 hora.
- Duração da ação: 6 horas (oral) e 10 a 15 minutos (intravenoso).
- Metabolismo hepático (50 a 70%), extenso metabolismo de primeira passagem; metabólitos inativos.
- Excreção: renal; menos de 1% é excretado em forma inalterada na urina.
- Meia-vida: 4 a 6 horas, podendo ser de 1,1 a 9,9 horas no uso prolongado. Aumento da meia-vida em recém-nascidos e lactentes.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos ^{1-4, 33}

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

Interações de medicamentos ³

- Agentes hipoglicemiantes, bloqueadores alfa-1-adrenérgicos (primeira dose), clonidina (retirada), clorpromazina (fenotiazinas), digitálicos e lido-caína: podem ter efeito/toxicidade aumentado pelo propranolol. Monitorar eletrocardiograma, pressão arterial, bem como sinais e sintomas específicos.
- Agonistas beta-2 adrenérgicos: podem ter o efeito diminuído pelo propranolol. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Antiácidos: podem diminuir o efeito do propranolol. Monitorar sinais e sintomas específicos.

- Amiodarona, bloqueadores de canais de cálcio do tipo di-hidropiridina, di-hidroergotamina, cimetidina, diltiazem, epinefrina, ergotamina, fenilefrina, fentanila, fluvoxamina, haloperidol, mefloquina, propoxifeno, quinidina, sertralina e verapamil: podem aumentar o efeito/toxicidade do propranolol. Monitorar função cardíaca, particularmente em pacientes predispostos a insuficiência cardíaca. Pode ser necessário ajuste de dose.
- Tioridazina: aumenta o risco de cardiotoxicidade. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para não suspender o uso do medicamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se o horário da próxima dose for a menos de 4 horas, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- O comprimido deve ser mantido ao abrigo de luz e umidade e à temperatura de 20 a 25 °C.
- A solução injetável deve ser protegida da luz e é estável em pH 3. Ocorre rápida decomposição em pH alcalino.
- 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. Verificar instruções do produtor quanto a diluição e administração.
- Formulação extemporânea para uso oral – 1 mg/mL. Preparar a partir de 10 comprimidos de 10 mg de propranolol. Triturar os comprimidos e adicionar lentamente o veículo para suspensão, composto por uma solução contendo etanol 1% e sacarina 0,05% em base aromatizada de polietilenoglicol 8000 (PEG 8000) 33%, em quantidade suficiente para volume final de 100 mL. Rotular: agitar bem antes de usar. Estabilidade: 4 meses à temperatura ambiente ou sob refrigeração.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isto deve ser realizada pesquisa específica sobre este aspecto, antes de introduzir ou descontinuar o propranolol ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

CLORIDRATO DE PROTAMINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.2

Apresentação

- Solução injetável a 10 mg/mL

Indicações ^{1-4, 8}

- Antídoto para dose excessiva de heparina quando há hemorragia ou risco aumentado de hemorragia.
- Neutralização de heparina administrada durante circulação extracorpórea em cirurgias cardíaca e arterial ou procedimentos de diálise.

Contraindicação ^{3, 5}

- Hipersensibilidade à protamina.

Precauções ^{1, 3, 4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:

- tratamento prévio com protamina ou insulina-protamina, alergia a peixe e homens inférteis ou vasectomizados (maior risco de reação alérgica).
- após cirurgia cardíaca (monitorar ocorrência de efeito rebote da heparina e colapso circulatório; administrar doses adicionais de protamina).
- insuficiência hepática.
- insuficiência renal.
- cirurgia recente.
- lactação.
- crianças (segurança e eficácia do fármaco não foram estabelecidas).
- A administração muito rápida pode causar hipotensão e anafilaxia graves.
- Monitorar tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), outros parâmetros de coagulação sanguínea e ajuste sanguínea de protamina para verificação de eficácia e cálculo da dose de protamina.
- Protamina possui efeito anticoagulante quando usada em excesso.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração^{1-3, 8}

Adultos

Após injeção intravenosa de heparina

- dose de 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 a 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 a 0,375 mg para cada 100 UI de heparina originalmente administrada.
- Não exceder 50 mg num 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 a 50 mg, por injeção intravenosa lenta (não excedendo 5 mg/min), seguidos de administração do restante da dose calculada, durante 8 a 16 horas, por infusão intravenosa.
- Não exceder 50 mg num período de 10 minutos (velocidade de administração de 5 mg/minuto).

Após infusão contínua de heparina

- Dose de 25 a 50 mg, por via intravenosa, imediatamente após a interrupção da infusão contínua de heparina.
- Não exceder 50 mg num período de 10 minutos (velocidade de administração de 5 mg/minuto).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 8}

- Início de ação: 5 minutos (para neutralização de heparina)

Efeitos adversos^{1, 3, 4, 8}

- Hipotensão grave, bradicardia.
- Hipertensão pulmonar, dispneia.
- Rubor transitório e sensação de calor se administração rápida, alopecia, necrólise de pele, icterícia, dedos avermelhados.
- Náusea, vômito, pancreatite, diarreia, icterícia, disfunção hepática.
- Redução inexplicável do hematócrito, cansaço.

Orientações aos pacientes³

- Reforçar a importância de não utilizar em caso de reação alérgica prévia à protamina.
- Alertar para notificar sobre o uso de cefalosporinas ou penicilinas injetáveis.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 5, 8}

- Manter sob refrigeração, de 2 a 8 °C. Estável por até 2 semanas à temperatura ambiente. Não congelar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A solução injetável de protamina deve ser usada preferentemente sem diluição adicional, no entanto, se uma diluição adicional for desejada, os diluentes podem ser glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%. Soluções diluídas não devem ser estocadas por não conterem conservantes.
- Incompatibilidade: penicilinas e cefalosporinas.

CLORIDRATO DE PROXIMETACAÍNA

Ana Cláudia de Brito Passos

Na Rename 2008: item 21.1

Apresentação

- Colírio 0,5%.

Indicações ³

- Dor ocular aguda em trauma ocular não penetrante e procedimentos cirúrgicos.
- Anestesia para cirurgia corneana superficial, remoção de corpo estranho e remoção de suturas.
- Tonometria, procedimentos tonográficos e tonoscopia.
- Manipulação do sistema canalicular nasolacrimal.

Contraindicações ^{3, 5, 11}

- Hipersensibilidade à proximetacaína.
- Neonatos prematuros, devido à imaturidade do sistema enzimático metabolizador.

Precauções ²⁻⁵

- Não fazer uso prolongado (risco de dano à córnea).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ²⁻⁴

Crianças

- A segurança, efetividade e esquema de administração em crianças não estão bem estabelecidos, entretanto proximetacaína tem sido usada como anestésico tópico em crianças, pois, dentre os anestésicos locais, é o que causa menos ardor.

Adultos

Para procedimentos anestésicos

- Aplicar 1 ou 2 gotas antes do procedimento.

Para remover corpos estranhos ou suturas

- Aplicar 1 ou 2 gotas a cada 5 a 10 minutos, até no máximo 3 aplicações, ou aplicar 1 ou 2 gotas 2 a 3 minutos antes do procedimento.

Para procedimentos mais invasivos (extração de catarata)

- Aplicar 1 gota a cada 5 a 10 minutos. Repetir a dose 5 a 7 vezes.

Para tonometria e/ou procedimento tonográfico

- Aplicar 1 ou 2 gotas antes do procedimento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início da anestesia corneana em 20 ou 30 segundos após a aplicação, com duração de efeito de 15 minutos ou mais.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Irritação e ardor local podem ocorrer várias horas após a aplicação.
- Reação corneana grave e imediata (rara).

- Reação hiperalérgica corneana imediata e aparente (rara).
- Queratite (grave reação hiperalérgica corneal).
- Dermatite de contato alérgica.
- Midríase.
- Exacerbação da Síndrome de Stevens-Johnson.
- Reação de hipersensibilidade retardada.
- Ataque tônico-clônico.

Interações de medicamentos ³

- Hialuronidase: os efeitos tóxicos dos anestésicos locais podem ser aumentados. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Os pacientes devem ser advertidos para não tocar ou esfregar os olhos enquanto persistir anestesia e o olho anestesiado deve ser protegido de poeira e contaminação bacteriana.
- Os pacientes devem ser advertidos quanto ao uso prolongado de anestésicos oculares tópicos, já que tal uso pode causar opacificação corneal permanente e perda da visão.
- Informar ao paciente para não usar este medicamento se tiver tido uma reação alérgica à proximetaína.
- Alertar aos pacientes para informar ao médico imediatamente se detectar algum destes efeitos secundários: reação alérgica (prurido ou urticária, inchaço em seu rosto ou mãos, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar).
- Alertar aos pacientes para informar ao médico, caso detectar efeitos adversos menos graves: visão turva, dor ou ardor, prurido, inchaço, hiperemia e lacrimejamento nos olhos.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar ao abrigo da luz e sob refrigeração (2 a 8 °C). Soluções com coloração alterada não devem ser usadas.

CLORIDRATO DE RANITIDINA

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: itens 6.3 e 16.2

Apresentações

- Comprimido 150 mg.
- Solução injetável 25 mg/mL.

Indicações ^{1-4, 8, 33}

- Úlcera péptica de diversas etiologias e outras condições de hipersecreção gástrica, como síndrome de Zollinger-Ellison.
- Doença do refluxo gastresofágico.
- Esofagite erosiva.
- Dispepsia funcional.

Contraindicação ^{3, 8, 33}

- Hipersensibilidade à ranitidina.

Precauções ^{1-4, 8, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de porfiria aguda.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - crianças (segurança e eficácia não estão estabelecidas para tratamentos longos e para lactentes com menos de um mês).
 - uso prolongado (pode causar deficiência de vitamina B12).

- terapia intravenosa prolongada (ocorre aumento de transaminases hepáticas).
- predisposição a distúrbios do ritmo cardíaco (administração intravenosa rápida pode produzir bradicardia).
- fenilcetonúricos (algumas formulações contêm fenilalanina).
- lactação (distribuído no leite, mas não se conhecem efeitos sobre o lactente).
- Pode mascarar sintomas de neoplasia gástrica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1-4, 8, 33}

Crianças de 1 mês a 16 anos

Úlcera gástrica e duodenal ativa

- 2 a 4 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 4 a 8 semanas. Dose máxima: 300 mg.
- 2 a 4 mg/kg, por via intravenosa, dividido a cada 6 ou 8 horas. Dose máxima: 200 mg.

Doença do refluxo gastroesofágico

- 2,5 a 5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima: 300 mg/dia.

Esofagite erosiva

- 2,5 a 5 mg/kg/dia, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima: 600 mg/dia.

Adultos

Úlcera gástrica e duodenal ativa

- Dose de 300 mg, por via oral, antes de dormir, durante 4 a 8 semanas.

Condições hipersecretórias gastrintestinais

- Dose de 150 mg, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima diária: 6 g.
- Dose de 50 mg, por via intravenosa ou intramuscular, a cada 6 a 8 horas, ou em infusão intravenosa contínua. Iniciar com 1 mg/kg/hora e aumentar 0,5 mg/kg/hora a cada 4 horas, até no máximo 2,5 mg/kg/hora.

Doença do refluxo gastroesofágico

- Dose de 150 mg, por via oral, a cada 12 horas, ou 300 mg antes de dormir, durante pelo menos 6 semanas. Dose de manutenção: 150 mg, por via oral, a cada 12 horas.

Esofagite erosiva

- Dose de 150 mg, por via oral, 4 vezes ao dia, durante até 12 semanas. Dose de manutenção: 150 mg, 2 vezes ao dia, por via oral.

Dispepsia funcional

- Dose de 150 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas. Dose máxima diária: 300 mg.

Administração

- Injeção intramuscular: não diluir.
- 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 intermitente: diluir 50 mg em 100 mL de solução compatível. A concentração não deve ser superior a 0,5 mg/mL. Administrar por 15 a 20 minutos, não excedendo a velocidade de 5 a 7 mL/minuto.
- Infusão intravenosa contínua: diluir 150 mg em 250 mL de 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 ^{3, 4, 8, 33}

- Absorção rápida (50%).
- 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 1-3, 7, 8, 33

- Diarreia e outros distúrbios gastrointestinais, pancreatite aguda, enterocolite necrosante no feto ou recém-nascido, insuficiência hepática.
- Bradiarritmia, vasculite.
- Pneumonia.
- Cefaleia, vertigem, alucinações, sonolência, confusão mental, cansaço, depressão.
- Exantema, eritema multiforme.
- Discrasias sanguíneas, incluindo agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica adquirida, anemia aplásica e granulocitopenia.
- Anafilaxia e reações de hipersensibilidade.

Interações de medicamentos 3, 5

- Atazanavir: redução das concentrações plasmáticas do atazanavir, podendo resultar em perda da eficácia ou desenvolvimento de resistência. Pacientes em início de tratamento devem usar atazanavir 400 mg (dose única com alimentos) pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após o antagonista dos receptores H_2 ou atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg (uma vez ao dia com alimentos) simultaneamente com o antagonista histamínico ou pelo menos 10 horas após a sua administração. Em pacientes com tratamento em andamento, atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg devem ser administrados uma vez ao dia, com alimentos, simultaneamente com o antagonista ou pelo menos 10 horas após.
- Cefpodoxima: redução da sua eficácia. Administrar a cefalosporina com as refeições para otimizar a absorção. Considerar a substituição da terapia antibiótica por outra cefalosporina de terceira geração ou uma de segunda com atividade semelhante. Se possível, substituir a ranitidina (por sucralfato, por exemplo) e usar a cefpodoxima, pelo menos, 2 horas antes. Monitorar o paciente para eficácia antibiótica.
- Dicumarol: aumento ou redução da eficácia anticoagulante. Monitorar o tempo de protrombina e, se necessário, ajustar a dose.
- Didanosina: aumento da concentração plasmática da didanosina e redução da concentração da ranitidina. Monitorar o paciente para sinais e sintomas de efeitos adversos a didanosina e redução da eficácia da ranitidina.
- Enoxacino: o uso concomitante não é recomendado, pois pode ocorrer redução da eficácia do enoxacino. Ranitidina deve ser administrada, pelo menos, 2 horas após o enoxacino. Monitorar o paciente para eficácia antibiótica.
- Fosamprenavir: redução das concentrações plasmáticas do amprenavir (metabólito ativo) e potencial diminuição da sua eficácia. Ajustar a dose conforme necessário. Considerar o uso de um inibidor da bomba protônica como alternativa à ranitidina.
- Gefitinibe: redução das concentrações plasmáticas do gefitinibe. Monitorar.
- Glipizida: a administração concomitante não é recomendada, pois o paciente pode apresentar hipoglicemia. Monitorar a glicemia e reduzir a dose da glipizida conforme necessário. Considerar a substituição por outro antissecretor (como sucralfato) com menor potencial de interação.
- Itraconazol: em uso concomitante com a ranitidina pode haver redução da absorção do itraconazol, quando este é ingerido com água. Recomenda-se administrar o fármaco com uma bebida à base de cola.
- Risperidona: aumento da biodisponibilidade da risperidona. Monitorar o paciente para aumento de efeitos adversos, como sedação, acatisia, parkinsonismo, dispepsia, taquicardia, obstipação ou xerostomia.

- Tolazolina: redução da eficácia da tolazolina. Aumentar a dose da tolazolina ou descontinuar o uso da ranitidina.
- Varfarina: aumento do risco de sangramento. Monitorar o tempo de protrombina. Considerar o uso de um antagonista H₂ com menor potencial de interação, como famotidina ou nizatidina.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 8, 33}

- 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.
- Informar que alimentos não interferem na absorção do fármaco.
- Administrar o comprimido com um copo cheio de água.
- Reforçar para evitar alimentos, bebidas ou outros medicamentos que possam causar irritação gastrointestinal.
- Reforçar para evitar bebidas alcoólicas.
- Informar para suspender o tabagismo ou, pelo menos, não fumar após a última dose do dia.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 33}

- Armazenar os comprimidos a temperaturas entre 15 e 30 °C, proteger da luz e umidade.
- Armazenar a solução injetável entre 4 e 30 °C, proteger da luz e do congelamento. Leve escurecimento da solução não afeta sua eficácia.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- É estável por até 48 horas à temperatura ambiente, quando diluída em cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou solução de Ringer + lactato.

CLORIDRATO DE TETRACICLINA

Silvio Barberato Filho e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: itens 5.1.10; 5.2.1 e 21.2

Apresentação

- Pomada oftálmica 1%.

Indicação ^{1, 3}

- Tratamento de tracoma.

Contraindicação ¹

- Hipersensibilidade à tetraciclina.

Precaução ⁴

- Uso prolongado pode promover crescimento de microrganismos resistentes.

Esquemas de administração ¹

Adultos e crianças

Tratamento intermitente de tracoma

- Uma aplicação da pomada em cada olho, 2 vezes ao dia durante 5 dias, ou uma vez ao dia durante 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, durante 6 semanas, no mínimo.

Efeitos adversos ¹

- Exantema; raramente ardência, queimação local.

Orientações aos pacientes ^{3, 32}

- Orientar para o provável aparecimento de visão borrada, que não deve ser persistente.

- Evitar contato com os olhos ou com outras superfícies durante a aplicação e manuseio. Limpar o bico do tubo após aplicação.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao abrigo do ar e da luz. Não congelar.

CLORIDRATO DE TIAMINA E PALMITATO DE TIAMINA

Luciana dos Santos

Na Rename 2010: item 12

Apresentações

- Cloridrato de tiamina: comprimido de 300 mg e solução oral 10 mg/mL.
- Palmitato de tiamina: solução injetável 100.000 UI/mL (100 mg/mL).

Indicações ^{1-4, 8, 33, 49}

- Prevenção e tratamento de deficiência da tiamina: pelagra, encefalopatia de Wernicke e síndrome de Korsakoff (em alcoólicos), neuropatia periférica (beribéri, grávidas).
- Distúrbios genéticos metabólicos.

Contraindicações ^{2, 49}

- Hipersensibilidade a tiamina ou a qualquer componente da formulação

Precauções ^{1-4, 8, 52}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal
 - lactação.
- 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.
- Injeções intravenosas devem ser lentas (em torno de 10 minutos); manter recursos para o tratamento de eventual anafilaxia.
- Realizar teste intradérmico antes da administração parenteral de tiamina em pacientes com suspeita de hipersensibilidade à mesma.
- Lactação: não deve ocorrer em situação de grave deficiência de tiamina.
- Categoria de risco na gravidez: A e C (quando a dose ultrapassar a recomendada) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 33, 49}

Neonatos

Distúrbios genéticos metabólicos

- 50 a 200 mg/dia, por via oral ou infusão intravenosa lenta (em 30 minutos).

Crianças

Deficiência de tiamina

- Prevenção: 10 a 50 mg/dia, por via oral, durante 2 semanas; seguido de 5 a 10 mg/dia, por via oral, durante 1 mês.
- Tratamento: 10 a 25 mg/dia, por via oral.

Distúrbios genéticos metabólicos

- 100 a 300 mg/dia, por via oral ou infusão intravenosa lenta (em 30 minutos).

Adultos

Deficiência de tiamina, beribéri

- 5 a 30 mg/dia, por via intramuscular ou infusão intravenosa lenta (acima de 30 minutos), divididos em 3 doses, por até 2 semanas; seguido de 5 a 30 mg/dia, por via oral, em dose única ou divididos em 3 doses, por 1 mês.

Neuropatia periférica na gravidez – vômito intenso na gravidez

- 5 a 10 mg/dia, por via intramuscular.

Encefalopatia de Wernicke/síndrome da retirada de álcool:

- 100 mg, por via intravenosa lenta (acima de 30 minutos). Manter 50 a 100 mg/dia, por via intramuscular ou infusão intravenosa lenta (acima de 30 minutos), até que se restabeleça a dieta oral. Em alguns casos, nas primeiras 12 horas, a dose poderá variar de 300 a 1000 mg.

Distúrbios genéticos metabólicos

- Dose de 10 a 20 mg/dia, por via oral (doses acima de 4 g/dia devem ser divididas).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 49}

- Biodisponibilidade oral: 5,3%
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Reações de hipersensibilidade à injeção (choque anafilático).
- Angioedema, exantema (menos de 1%).
- Parestesia, sensação de ardor (menos de 1%).

Orientações aos pacientes ^{3, 49}

- Ensinar que a tiamina pode ser encontrada em vegetais frescos, carnes e grãos.
- Alertar que bebidas alcoólicas podem diminuir a absorção de tiamina.
- Orientar para ingestão às refeições, de modo a aumentar a absorção.
- Informar que a urina poderá apresentar coloração amarelada.
- Em caso de esquecimento de dose, orientar para tomar a vitamina assim que lembrar. Não dobrar doses.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8, 49, 52}

- Armazenar à temperatura entre 15 a 30 °C, e protegido da luz.
- A forma farmacêutica injetável pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- É instável em soluções neutras ou alcalinas.
- Incompatibilidades: agentes oxidantes e redutores (sais de ferro), bicarbonato, carbonatos, citratos, eritromicina, metoexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiopental. Em soluções com sulfitos e bissulfitos se torna rapidamente inativo.
- Compatibilidades: solução de glicose 5%, glicose 10%, cloreto de sódio 0,9%, Ringer + lactato.
- A estabilidade das soluções é de aproximadamente 100 dias.
- Coloração azulada indica oxidação, sendo aconselhável o descarte da solução.

CLORIDRATO DE VANCOMICINA

Maria Inês de Toledo e Livia Luize Marengo

Na Rename 2010: item 5.1.8

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg

Indicações ¹⁻³

- Infecções causadas por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, resistentes à meticilina (pneumonia, infecções relacionadas a cateter, meningite), e enterococo resistente.

Contraindicação ^{3, 4}

- Hipersensibilidade a vancomicina ou componentes do produto.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos, pacientes com insuficiência renal (ver Apêndice D) e neonatos (monitorar concentração plasmática da vancomicina; concentrações no pico devem ser mantidas em cerca de 30 microgramas/mL e no vale não podem ultrapassar 5 a 10 microgramas/mL).
 - lactação.
- Evitar infusão rápida e alternar os locais de infusão para evitar tromboflebite.
- Monitorar função auditiva.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração¹⁻⁴**Neonatos com mais de 1 semana**

- Dose inicial de 15 mg/kg, por via intravenosa, seguida de 10 mg/kg a cada 12 horas.

Crianças (acima de 1 mês)

- 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas. Dose máxima: 2 g/dia.

Adultos

- 500 mg, por via intravenosa, a cada 6 horas; ou 1.000 mg a cada 12 horas.

Idosos (maiores de 65 anos)

- 500 mg, por via intravenosa, a cada 12 horas; ou 1.000 mg a cada 24 horas.

Observação

- A velocidade de infusão intravenosa não deve exceder a 500 mg em 30 minutos. Isso evita risco de tromboflebite e reação sistêmica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Pico de concentração sérica: aproximadamente 63 microgramas/mL imediatamente após dose de 1 g infundida num período de 60 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 11 horas (adultos); 6 a 10 horas (neonatos); 4 horas (recém-nascidos); 2 a 3 horas (crianças).
- Excreção: renal (80% a 90%).
- A vancomicina é dialisável. É pouco removida na hemodiálise convencional, mas ocorre redução significativa da concentração em membranas de alto fluxo. Diálise peritoneal reduz a concentração, não significativamente, mas hemoperfusão e hemofiltração efetivamente removem a vancomicina do sangue.

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Comuns: febre, calafrio, flebite no sítio de infusão.
- Reação eritematosa, com prurido e hipotensão, acometendo face, pescoço e tronco, denominada de síndrome do pescoço vermelho (administração intravenosa rápida); exantema (5%), síndrome de Stevens-Johnson, urticária, prurido, necrólise 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 (rara).

Interações de medicamentos^{3, 4}

- Amicacina, anfotericina B, cisplatina, diuréticos de alça e gentamicina: aumento de toxicidade de vancomicina. Monitorar a função renal.
- Anestésicos gerais podem aumentar efeitos adversos da vancomicina. Se o paciente necessitar anestésicos gerais, completar a infusão de vancomicina antes da indução da anestesia.
- Bloqueadores neuromusculares (suxametônio e vecurônio): podem ter seu efeito aumentado pela vancomicina. Ajustar cuidadosamente a dose do bloqueador neuromuscular e monitorar a função respiratória do paciente.

- Varfarina: aumento do risco de sangramento. Monitorar o tempo de protrombina quando introduzir ou descontinuar o antimicrobiano. Ajuste na dose da varfarina pode ser necessário.

Orientação ao paciente ³

- Informar imediatamente ao médico se houver redução da audição.
- Se o medicamento for injetado muito rápido pode ocorrer: pesadelo, ondas de calor, exantema nas mãos, pescoço e face.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter o pó à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir o frasco de 500 mg em 10 mL de água estéril para injeção.
- Diluir com glicose a 5% ou cloreto de sódio 0,9% até 5 mg/mL, para infusão intermitente. A solução diluída pode ser guardada em geladeira por até 14 dias.
- Administrar em infusão lenta (60 minutos ou mais para 500 mg e 100 minutos para 1 g).
- Incompatível com soluções de pH alcalino ou com fármacos instáveis em pH baixo.

CLORIDRATO DE VERAPAMIL

Rosa Martins

Na Renome 2010: itens 14.2, 14.3 e 14.4.3.

Apresentações

- Comprimidos 80 mg e 120 mg.
- Solução injetável 2,5 mg/mL.

Indicações ^{1-4, 33}

- Taquiarritmias supraventriculares.
- Angina estável, instável e de Prinzmetal.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contraindicações ^{1-4, 33}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outros antagonistas do canal de cálcio.
- Hipotensão sintomática.
- Bradicardia.
- Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau.
- Choque cardiogênico
- Insuficiência cardíaca descompensada
- Síndrome do nó sinoatrial
- Disfunção de nós sinusal e atrioventricular.
- Distúrbio de condução infranodal.
- Síndrome de Wolf-Parkinson-White.
- Obstrução crônica.
- Taquicardia supraventricular paroxística em menores de 2 anos.

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência ventricular esquerda, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, bloqueio AV de primeiro grau, isquemia digital, ulceração e gangrena, estenose aórtica.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - início de tratamento, aumento de dose ou durante retirada de betabloqueador (pode aumentar dor anginosa e/ou risco de enfarte do miocárdio).

- associação com bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes (o verapamil retarda a recuperação do efeito desses fármacos).
- descontinuação (a retirada do verapamil deve ser gradual; se for abrupta, pode causar hipertensão de rebote).
- lactação (ver Apêndice B).
- tratamento recente com betabloqueadores adrenérgicos (evitar administração intravenosa em decorrência do risco de hipotensão e assistolia).
- uso intravenoso em crianças.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-4, 33}

Crianças

Taquiarritmias supraventriculares

- Até 1 ano: 0,1 a 0,2 mg/kg, por via intravenosa durante 2 minutos (monitorar com ECG). Se não houver resposta, repetir a dose após 30 minutos.
- De 1 a 15 anos: 0,1 a 0,3 mg/kg (máximo 5 mg), por via intravenosa durante 2 minutos (monitorar com ECG). Se não houver resposta, repetir a dose após 30 minutos (máximo 10 mg).

Adultos

Taquiarritmias supraventriculares

- 40 a 120 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- 5 a 10 mg, por via intravenosa durante 2 minutos (monitorar com ECG). Se não houver resposta, administrar mais 10 mg após 30 minutos. Dose máxima: 20 mg.

Angina estável, instável e de Prinzmetal

- 80 a 120 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial 80 a 120 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. Dose máxima: 480 mg/dia.

Idosos

Taquiarritmias supraventriculares

- 5 a 10 mg, por via intravenosa durante 3 minutos (monitorar com ECG). Se não houver resposta, administrar mais 10 mg após 30 minutos.

Angina estável, instável e de Prinzmetal e hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial 40 mg, por via oral, a cada 8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Alimento não interfere na absorção
- Biodisponibilidade após administração oral 20 a 35%
- 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 65 a 80%, via citocromo P450, metabólito ativo. Extenso metabolismo de primeira passagem.
- Excreção: 70% renal, fecal 9 a 16%.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 8 horas (dose única); mais de 12 horas (doses repetidas)
- Não dialisável

Efeitos adversos ^{1-4, 33}

- Bradicardia (1,4%), depressão da contratilidade miocárdica, hipotensão (1,5-3%), bloqueio atrioventricular (1,2%), edema periférico (1,9%), insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar (1,8%).
- Obstipação intestinal (12-42%).
- Hiperplasia gengival (19%).
- Exantema (1,2%), enrubescimento (10 a 20%).
- Dispneia (3%), tosse (5%).

Interações de medicamentos ³

- Ácido acetilsalicílico, álcool, betabloqueadores adrenérgicos, benzodiazepínicos, bloqueadores de canais de cálcio, bloqueadores neuromusculares, carbamazepina, ciclosporina, colchicina, digoxina, quinidina, sinvastatina, sirolimo podem ter o efeito/toxicidade aumentado pelo verapamil. Pode ser necessária a redução de dose. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Anestésicos, antifúngicos azólicos, inibidores de protease (indinavir, ritonavir, saquinavir), macrolídeos, tetraciclina podem aumentar o efeito/toxicidade do verapamil. Monitorar função cardíaca e pressão arterial; retirar ou ajustar a dose dos medicamentos; monitorar sinais e sintomas específicos.
- Dofetilida: pode haver aumento da cardiotoxicidade. O uso concomitante é contraindicado.
- Fenitoína, fenobarbital, nevirapina e rifamicinas podem diminuir o efeito do verapamil. Monitorar sinais e sintomas específicos, aumento da dose pode ser necessário.
- Lítio e oxcabazepina podem ter o efeito/toxicidade diminuído pelo verapamil. Monitorar sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- 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.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.
- 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 ^{3, 4}

- O armazenamento de comprimidos e da solução injetável deve ser feito sob temperatura entre 15 a 25 °C e protegido da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Solução é estável a pH entre 3 e 7.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número muito elevado de interações de medicamentos, sendo necessária uma pesquisa específica sobre este aspecto antes de considerar a introdução ou descontinuação do verapamil ou de outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente. Sugere-se considerar, além dos medicamentos individualmente, os grupos na avaliação da interação. O efeito adverso edema periférico ocorre dentro de 2 a 3 semanas após o início do tratamento.

CLOROQUINA (ver DIFOSFATO DE CLOROQUINA E DICLORIDRATO DE CLOROQUINA)

CLORPROMAZINA (ver CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA)

CODEÍNA (ver FOSFATO DE CODEÍNA)

COLECALCIFEROL (ver CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL)

DACARBAZINA

César Augusto Braum

Na Rename 2010: item 6.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 200 mg.

Indicações ^{1-4, 8, 17}

- Doença de Hodgkin (tratamento de segunda linha, em combinação com outros quimioterápicos).
- Melanoma maligno e melanoma metastático.
- Sarcoma de tecidos moles (em combinação com outros quimioterápicos)

Contraindicações ^{1, 3, 8, 17}

- Hipersensibilidade a produtos contendo dacarbazina.
- Anemia grave.
- Trombocitopenia grave.
- Insuficiência hepática grave.
- Insuficiência renal grave.

Precauções ^{1-4, 8, 17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - lactação (evitar o uso do fármaco).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Dacarbazina causa depressão da medula óssea.
- Evitar extravasamento, pois a dacarbazina é irritante para pele e mucosas.
- O uso de antiemético é recomendado.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{3, 4, 8, 17}

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. Ou então, 375 mg/m² por via intravenosa, no 1º dia, em combinação com outro quimioterápico, repetindo a cada 15 dias durante 4 semanas.

Melanoma maligno e melanoma metastático

- 2 a 4,5 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 10 dias; pode ser repetido em intervalos de 4 semanas ou
- 250 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias; pode ser repetido a cada 3 semanas.
- Ou então, 850 mg/m² por infusão intravenosa em intervalos de 3 semanas.

Sarcoma de tecidos moles

- Regime AD: 1.000 mg/m², por infusão intravenosa contínua, em associação com doxorrubicina 60 mg/m², misturadas ou em separado, durante 4 dias, e repetido a cada 21 dias, se bem tolerado.
- Regime MAID: mesmo regime AD, com adição de ifosfamida 6.000 mg/m² e mesna 10.000 mg/m² misturadas ou em separado, durante 3 dias (ifosfamida) e 4 dias (mesna). Este regime também pode ser repetido a cada 21 dias, caso bem tolerado.

- Ou então, 250 mg/m², por infusão intravenosa, diariamente, durante 5 dias, repetindo a cada 3 semanas, normalmente junto com doxorrubicina.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 17}

- Pico sérico: praticamente imediato após administração de 4,5 mg/kg.
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: aproximadamente 5 horas. Em pacientes com disfunção hepática e renal de 55 minutos a 7,2 horas.
- Excreção: renal (18% a 63%) e biliar.

Efeitos adversos ^{1-4, 8, 17}

- Alterações no eletrocardiograma, hipotensão ortostática, aumento do risco de tromboembolia, angioedema.
- Alopecia, hiperpigmentação, sensação de dor e queimação no lugar da injeção, fotossensibilidade, eritema, urticária, exantema.
- Náuseas, vômitos, anorexia.
- Leucopenia, trombocitopenia, anemia, hemorragia cerebral (raro), trombose hepática venosa (raro), sangramento interno agudo.
- Aumento dos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas, necrólise, hepatite granulomatosa, hepatite aguda, icterícia.
- Anafilaxia.
- Síndrome tipo resfriado (febre, dores no corpo, indisposição), fraqueza, polineuropatia, cefaleia, convulsões.
- Visão borrada.

Interações de medicamentos ^{1, 3, 4, 8, 17}

- Aldesleucina: aumento do risco de reações de hipersensibilidade (eritema, prurido, hipotensão). Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de hipersensibilidade.
- Vacinas contendo microrganismos vivos (Bacilo de Calmette-Guérin, rotavírus, rubéola, varicela, febre amarela): o uso de vacina viva em pacientes imunodeprimidos pela quimioterapia pode causar infecções graves e fatais. Pacientes imunodeprimidos por quimioterapia não devem receber este tipo de vacina.
- Vacina rotavírus: aumento do risco de infecção pelos vírus contidos na vacina. O uso concomitante à terapia com dacarbazina é contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{3, 17}

- Orientar para evitar tomar bebidas alcoólicas.
- Orientar para notificar, se for necessário, antes de aplicar qualquer vacina.
- Orientar para não utilizar medicamentos que contenham ácido acetilsalicílico.
- Orientar para não alimentar-se enquanto estiver sendo administrado o medicamento.
- Orientar para evitar o contato com pessoas com doenças contagiosas, devido ao risco de infecções.
- Orientar para utilizar protetor solar devido ao aumento da sensibilidade da pele a radiação.
- Alertar para empregar métodos contraceptivos enquanto estiver utilizando o medicamento.
- Alguns quimioterápicos podem causar esterilidade. Alertar o paciente antes de iniciar o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8, 17}

- Os frascos devem ser armazenados no refrigerador a temperatura de 2 a 8 °C e ao abrigo da luz. Os frascos secos e não violados que forem mantidos sob refrigeração são estáveis por até 4 anos. Os frascos não violados são estáveis por até 4 semanas à temperatura ambiente.

- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Injeções reconstituídas com água para injeção podem ser administradas durante 1 a 2 minutos.
- 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.
- Ou, as soluções reconstituídas de dacarbazina que são diluídas novamente com 50 a 100 mL de solução de glicose 5% ou cloreto de sódio a 0,9% se mantêm estáveis sob refrigeração e protegida da luz por até 24 horas. No caso destas soluções serem armazenadas a temperatura ambiente são estáveis por 8 horas.
- As soluções remanescentes nos frascos após reconstituição 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.
- Fármacos que em misturas intravenosas são incompatíveis com a dacarbazina: alopurinol sódico, bicarbonatos, cisteína, succinato sódico de hidrocortisona, piperacilina sódica juntamente com tazobactam.
- Soluções concentradas de dacarbazina (25 mg/mL) são incompatíveis com heparina.
- Utilizar procedimento apropriados para manusear e desprezar quimioterápicos.

DACTINOMICINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: item 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 microgramas

Indicações^{1, 3, 4}

- Carcinoma testicular metastático.
- Nefroblastoma (tumor de Wilms)
- Sarcoma de Ewing.
- Tumor trofoblástico gestacional.
- Tumores sólidos (componente de perfusão regional para tratamento adjuvante e/ou paliativo de tumores recorrentes)

Contraindicações^{3, 4}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Infecção por Herpes zóster e varicela concomitantes.

Precauções^{1-4, 32}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pacientes com menos de 1 ano de idade.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - diarreia, estomatite, ou depressão hematopoietica grave (suspender o tratamento até recuperação).
 - gota, litíase renal e irradiação prévia.
 - radioterapia simultânea (reduzir doses da dactinomicina).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Monitorar contagens sanguíneas.
- Administrar intravenosamente e evitar extravasamento.
- Evitar inalação e contato com pele, mucosas e olhos.

- Efeitos tóxicos aparecem 2 a 4 dias após iniciar o tratamento e requerem 1 a 2 semanas para atingir o máximo.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração^{3, 4}

Adultos

Carcinoma testicular metastático

- Administrar no dia 1, ciclofosfamida 600 mg/m², vimblastina 4 mg/m², dactinomicina 1 mg/m², todas por via intravenosa, e uma dose de ataque de 30 mg de bleomicina, em bolo intravenoso, seguida de 20 mg/m²/dia de bleomicina, em infusão intravenosa contínua de 24 horas, do dia 1 ao 3; cisplatina 120 mg/m², por via intravenosa, deverá ser administrada no dia 4. Repetir o ciclo a cada 3 semanas.

Nefroblastoma

- Estádio I – após ressecção do tumor, administrar dactinomicina 15 microgramas/kg/dia, por via intravenosa, durante 5 dias, por ciclos de 2 semanas.
- Estádios II e III – após ressecção do tumor, administrar vincristina 1,5 mg/m² (até 2 mg), por via intravenosa, semanalmente, por 7 semanas; ciclofosfamida 1200 mg/m², por via intravenosa, no dia 1 das semanas 1, 4 e 7; doxorrubicina 30 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 2 das semanas 1 e 7; na semana 9, administrar dactinomicina 0,5 mg/m²/dia (até 2 mg), por via intravenosa, nos dias 1 a 3, durante 4 semanas. Repetir o ciclo por até 52 semanas.
- Estádio IV – usar o mesmo regime dos estádios II e III combinado com radioterapia.

Sarcoma de Ewing

- Administrar 750 a 1000 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorrubicina e 1,4 mg/m² (até 2 mg) de vincristina, todas por via intravenosa no dia 1; dactinomicina 15 microgramas/kg/dia, por via intravenosa, nos dias de 1 a 5. Repetir o ciclo a cada 2 a 3 semanas.

Tumor trofoblástico gestacional

- Monoterapia com 12 microgramas/kg, por via intravenosa, por 5 dias, por ciclo. Ou então, 500 microgramas, por via intravenosa, nos dias 1 e 2 em regime combinado etoposídeo, metotrexato, folinato de cálcio, vincristina, ciclofosfamida e cisplatina.

Tumores sólidos

- Tumores localizados nas extremidades inferiores e pélvis: administrar 50 microgramas/kg.
- Tumores localizados nas extremidades superiores: administrar 35 microgramas/kg.
- **Nota:** pacientes obesos ou com edema calcular a dose com base na superfície corporal

Crianças (acima de 6 meses)

Carcinoma testicular metastático

- Administrar no dia 1 ciclofosfamida 600 mg/m², vimblastina 4 mg/m², dactinomicina 1 mg/m², todas por via intravenosa, e uma dose de ataque de 30 mg de bleomicina, em bolo intravenoso, seguida de 20 mg/m²/dia de bleomicina, em infusão intravenosa contínua de 24 horas, do dia 1 ao 3; cisplatina 120 mg/m², por via intravenosa, deverá ser administrada no dia 4. Repetir o ciclo a cada 3 semanas.

Nefroblastoma

- Pré-operatório no estágio 1 – administrar 1,5 mg/m² (até 2 mg) de vincristina, por via intravenosa, semanalmente, por 4 semanas; dactinomicina 15 microgramas/kg (até dose máxima de 500 microgramas), por via intravenosa, nos dias 1, 2, 3, 14, 15, 16.

- Pós-operatório no estágio 1 – administrar 1,5 mg/m² (até 2 mg) de vincristina, por via intravenosa, semanalmente, por 4 semanas; dactinomicina 15 microgramas/kg, por via intravenosa, nos dias 8 a 12. Repetir o ciclo nas semanas 10 e 17, se necessário.

Rabdomiossarcoma

- Pré-operatório no estágio 1 – administrar 1,5 mg/m² (até 2 mg) de vincristina, por via intravenosa, semanalmente, por 4 semanas; dactinomicina 15 microgramas/kg (até dose máxima de 500 microgramas), por via intravenosa, nos dias 1, 2, 3, 14, 15, 16.
- Pós-operatório no estágio 1 – administrar 1,5 mg/m² (até 2 mg) de vincristina, por via intravenosa, semanalmente, por 4 semanas; dactinomicina 15 microgramas/kg, por via intravenosa, nos dias 8 a 12. Repetir o ciclo nas semanas 10 e 17, se necessário.
- Aos regimes anteriores, pode-se administrar dactinomicina 1,7 mg/m² (altas doses), por via intravenosa, no dia 8, a cada 3 semanas, por 4 ciclos.

Sarcoma de Ewing

- Administrar 750 a 1000 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina e 1,4 mg/m² (até 2 mg) de vincristina, todas por via intravenosa no dia 1; dactinomicina 15 microgramas/kg/dia, por via intravenosa, nos dias de 1 a 5. Repetir o ciclo a cada 2 a 3 semanas.

Tumor trofoblástico gestacional

- Monoterapia com 12 microgramas/kg, por via intravenosa, por 5 dias, por ciclo. Ou então, 500 microgramas, por via intravenosa, nos dias 1 e 2 em regime combinado etoposídeo, metotrexato, folinato de cálcio, vincristina, ciclofosfamida e cisplatina.

Tumores sólidos

- Tumores localizados nas extremidades inferiores e pélvis: administrar 50 microgramas/kg.
- Tumores localizados nas extremidades superiores: administrar 35 microgramas/kg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Meia-vida de eliminação: 36 horas.
- Metabolismo: hepático (mínimo).
- Excreção: urina e bile.

Efeitos adversos^{3, 4}

- Fadiga, mal-estar, febre, letargia.
- Náusea, vômito, diarreia, estomatites, anorexia.
- Alopecia reversiva, acne, eritema, escurecimento da pele, exantema.
- Infecções.
- Nefrotoxicidade, hepatotoxicidade.
- Mialgia.
- Hipopotassemia.
- Anafilaxia.
- Mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, anemia.

Interações de medicamentos³

- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações ao paciente^{1, 3, 32}

- Orientar para utilizar método contraceptivo efetivo durante o tratamento.

- Orientar para evitar vacinas, 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 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 álcool e tabaco.

Aspectos farmacêuticos^{2-4, 32}

- Armazenar os frascos sob temperatura entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz, umidade e calor excessivo.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir o pó com água estéril para injeção (sem conservantes). A solução resultante apresenta-se clara e com coloração dourada. Soluções reconstituídas são estáveis a temperatura ambiente, mas devem ser utilizadas em pouco tempo, por não conterem conservantes.
- Após a reconstituição, as soluções resultantes podem ser diluídas em solução injetável de glicose 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 0,9% para administração por infusão intravenosa.
- Incompatibilidade: diazepam, filgrastim, indometacina, pantoprazol, fenitoína, água para injeção com conservantes.
- Observar protocolos locais para o manuseio de substâncias citotóxicas.

DALTEPARINA SÓDICA

Orozimbo Henriques Campos Neto

Na Rename 2010: item 15.2

Apresentações

- Solução injetável 12.500 UI/mL e 25.000 UI/mL

Indicações^{2-4, 8}

- Profilaxia de trombose venosa profunda em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas e em pacientes gravemente doentes com imobilização prolongada.
- Tratamento de trombose venosa profunda.
- Tratamento de síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST.

Contraindicações^{1-3, 8}

- Hipersensibilidade à dalteparina, heparina, derivados suínos.
- Hemorragia grave recente.
- História de trombocitopenia induzida por dalteparina.
- Anestesia regional.
- Hemorragia cerebral recente.
- Trombocitopenia induzida por heparina ou anticoagulantes não heparínicos.
- Hipertensão grave.
- Insuficiência hepática grave (ajustar a dose).

Precauções^{2-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - acidente vascular cerebral hemorrágico.
 - anestesia neuraxial ou punção espinhal concomitante (aumenta o risco de hematoma epidural ou espinhal).
 - coagulopatias congênicas ou adquiridas.
 - diátese hemorrágica.

- endocardite bacteriana.
- hipertensão não controlada.
- história de trombocitopenia.
- insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- retinopatia diabética.
- úlcera gastrointestinal ou hemorragia recente ativa ou história de uso concomitante de inibidores plaquetários ou outros anticoagulantes.
- idosos (ajustar as doses, especialmente nos de baixo peso, 45 kg, ou predispostos a redução na função renal).
- gravidez (risco de toxicidade neonatal; não usar frascos múltiplos contendo álcool benzílico).
- neonatos (risco de toxicidade com álcool benzílico).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 8}

Adultos

Profilaxia de trombose venosa profunda

Pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas

- 2.500 UI, via subcutânea, 1 ou 2 horas antes e 4 a 8 horas após o procedimento, seguida de 5.000 UI a cada 24 horas.
- Ou então, 5.000 UI na tarde anterior à cirurgia, seguidos de 5.000 UI a cada tarde subsequente. Continuar por até 5 semanas.
- Ou então, 5.000 UI 10 a 14 horas antes da cirurgia, 4 a 8 horas após e a cada 24 horas após, mantendo por 5 a 10 dias.

Pacientes gravemente doentes com imobilização prolongada

- Dose de 5.000 UI, via subcutânea, uma vez ao dia por 12 a 14 dias.
- Dose de 2.500 UI, via subcutânea, 1 a 2 horas antes da cirurgia e depois 2.500 UI a cada 24 horas durante 5 a 7 dias ou mais.

Tratamento da trombose venosa profunda de síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST.

- Dose de 120 UI/kg, via subcutânea, a cada 12 horas, por até 8 dias.
- Pode-se combinar a ácido acetilsalicílico, na dose de 75 a 165 mg/dia, durante 5 a 8 dias.

Administração

- Via subcutânea, não pode ser administrada por via intramuscular
- Pacientes devem estar sentados ou na posição supina.
- Doses de dalteparina sódica e heparina não fracionada ou outra heparina de baixo peso molecular não podem ser intercambiadas em base unidade-por-unidade (ou mg por mg).
- Dose é expressa como unidades internacionais antifator Xa. Cada miligrama de dalteparina sódica é equivalente a 156,25 unidades.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8}

- Início: 3 minutos por via intravenosa
- Pico de ação: 2-4 horas.
- Pode ocorrer prolongamento da meia-vida na insuficiência renal.

Efeitos adversos ^{1-4, 8}

- Hematoma (7-35%) e dor (5-12%) no lugar da injeção.
- Hematoma epidural quando associada a anestesia epidural, podendo resultar em paralisia permanente.
- Trombocitopenia (menos de 1%).
- Hemorragia (1-15%) grave, que pode ser controlada por protamina.
- Hiperpotassemia.
- Alopecia com uso prolongado.
- Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, angioedema e anafilaxia.

Interações de medicamentos ³

- Anticoagulantes, salicilatos: risco aumentado de hemorragia e hematoma com uso de anestesia neuraxial. Interromper uso de salicilatos antes de iniciar terapia com heparina de baixo peso molecular. Se não for possível, monitorar para sangramento, que pode ser grave. Sangramento gastrointestinal é preocupante, assim como o desenvolvimento de hematoma espinhal ou epidural em pacientes submetidos a anestesia epidural/espinhal ou punção espinhal antes do uso de heparina de baixo peso molecular. Médicos devem estar conscientes de que o aumento do risco de hemorragia com esta combinação não necessariamente será refletido pelo tempo de tromboplastina parcial.
- Anti-inflamatórios não-esteroides: risco aumentado de hemorragia. Monitorar pacientes para sangramento, que pode ser grave, especialmente gastrointestinal. Interromper o uso de anti-inflamatórios vários dias antes de cirurgia. Médicos devem estar conscientes de que o aumento do risco de hemorragia com esta combinação não necessariamente será refletido pelo tempo de tromboplastina parcial. Dar preferência a paracetamol ou analgésico narcótico para pacientes necessitados de efeito analgésico sem ação anti-inflamatória.
- Citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, paroxetine, sertralina: risco aumentado de hemorragia. Monitorar com frequência para alteração no efeito anticoagulante ou surgimento de hemorragia quando os fármacos forem iniciados ou interrompidos.

Orientação ao paciente ³

- Alertar para não usar anti-inflamatório não esteroide enquanto fizer uso deste medicamento. Verificar o rótulo ou a bula de medicamentos de venda livre, já que muitos deles contêm estes fármacos.
- Orientar para evitar esportes pesados ou outras atividades que possam causar lesões.
- Alertar para tomar muito cuidado ao escovar os dentes ou barbear. Se possível, usar escova macia e barbeador elétrico.
- 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.
- Alertar para avisar (médico ou dentista) ocorrência de cirurgia bucal, cerebral ou ocular.
- Orientar as áreas de aplicação e a fazer rodízio entre as aplicações.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8}

- A atividade da dalteparina é determinada pela atividade do antifator Xa.
- Armazenar a temperatura ambiente, protegida da luz direta.
- Não misturar com outros fármacos no mesmo frasco, a não ser que haja dados específicos sobre compatibilidade.

DAPSONA

Silvio Barberato Filho e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: item 5.2.3

Apresentação

- Comprimido de 50 mg e 100 mg.

Indicações ¹⁻³

- Tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar.

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade a dapsona ou a sulfonas.
- Anemia grave.

- Porfíria aguda.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, de metemoglobina reductase ou de hemoglobina M (pode ocorrer aumento dose-dependente dos Corpos de Heinz e de hemólise).
 - anemia (tratar anemia antes do uso de dapsona e monitorar a contagem de hemácias durante o tratamento).
 - uso concomitante a antagonistas de ácido fólico (pode aumentar o risco de reações hematológicas).
 - sinais como dor de garganta, palidez, febre, púrpura ou icterícia.
 - doença cardíaca ou pulmonar.
 - lactação (ver Apêndice B).
- A dapsona pode causar agranulocitose, anemia aplástica e outras discrasias sanguíneas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 4, 41, 53}

Crianças

Tratamento de hanseníase

- Paucibacilar: 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 6 meses, mais uma dose mensal supervisionada de 50 mg em combinação com rifampicina 450 mg, ambos por via oral, durante 6 meses. Crianças com menos de 10 anos requerem ajuste de dose.
- Multibacilar:
 - Com menos de 30 Kg: 1,5 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com clofazimina 1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 12 meses, mais dose mensal supervisionada de dapsona 1,5 mg/kg, clofazimina 5 mg/kg e rifampicina 10 a 20 mg/kg, todos por via oral, durante 12 meses.
 - Com 30 Kg ou mais: 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com clofazimina 50 mg, por via oral, a cada 48 horas, mais dose mensal supervisionada de dapsona 50 mg, clofazimina 150 mg e rifampicina 450 mg, todos por via oral, durante 12 meses.

Adultos

Tratamento de hanseníase

- Paucibacilar: 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 6 meses, mais uma dose mensal supervisionada de 100 mg em combinação com rifampicina 600 mg, ambos por via oral, durante 6 meses.
- Multibacilar: 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com clofazimina 50 mg, por via oral, a cada 24 horas, mais dose mensal supervisionada de dapsona 100 mg, clofazimina 300 mg e rifampicina 600 mg, todos por via oral, durante 12 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico de concentração plasmática: 4 a 8 horas.
- Meia-vida: 10 a 50 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (85%).

Efeitos adversos ³

- Eritema multiforme, eritema nodoso, inflamação cutânea ou do tecido subcutâneo, necrólise epidérmica tóxica, eritema tóxico.
- Dor abdominal, pancreatite, icterícia colestática (rara), hepatite tóxica.
- Neuropatia periférica (rara).
- Ideação suicida

- Anemia adquirida, com corpos de Heinz, associada com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase ou metemoglobina redutase ou hemoglobina M; agranulocitose, anemia aplástica, distúrbio hematopoiético, hemólise.

Interações de medicamentos³

- Amprenavir e saquinavir: podem aumentar a toxicidade de dapsona. Monitorar efeitos adversos da dapsona e reduzir dose, se necessário.
- Rifabutina e rifapentina: podem reduzir a efetividade da dapsona. Pode ser necessário aumentar a dose de dapsona.
- Zidovudina: pode aumentar a toxicidade hematológica (neutropenia). Se o uso concomitante for necessário, retirar temporariamente ou reduzir dose de dapsona e/ou de zidovudina. Monitorar hemograma, incluindo hemoglobina, hematócrito e contagem de leucócitos.

Orientações aos pacientes¹⁻³

- Orientar para ingerir com alimento para reduzir o desconforto gástrico.
- Orientar a procurar uma Unidade de Saúde imediatamente caso observe sintomas como: febre, dor de garganta, exantema, úlcera bucal, púrpura, hematomas ou sangramentos.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos³

- Manter na embalagem original, bem fechada, ao abrigo do ar, luz e umidade e à temperatura de 15 a 30 °C.

DAUNORRUBICINA (ver CLORIDRATO DE DAUNORRUBICINA)

DECANOATO DE HALOPERIDOL (ver HALOPERIDOL E DECANOATO DE HALOPERIDOL)

DESFERROXAMINA (ver MESILATO DE DESFERROXAMINA)

DEXAMETASONA E ACETATO DE DEXAMETASONA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2010: itens 3.2, 6.3, 20.3 e 21.3

Apresentações

- Comprimido 4 mg
- Creme 0,1% (acetato)
- Colírio 0,1%

Indicações¹⁻³

- Náusea e vômito induzidos por quimioterapia antineoplásica.
- Diagnóstico da síndrome de Cushing.
- Adjuvante do tratamento de meningite tuberculosa.
- Triquinose com envolvimento neurológico e/ou miocárdico.
- Micose fungoide.
- Doenças inflamatórias do sistema musculoesquelético.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.
- Hipercalcemia devido a câncer.
- Neutropenia induzida por fármacos.
- Exacerbação de esclerose múltipla.

- Doenças respiratórias graves.
- Doenças hematopoiéticas autoimunes.
- Insuficiência adrenocortical primária ou secundária; hiperplasia suprarrenal congênita.
- Exacerbação de doenças inflamatórias intestinais.
- Dermatites e dermatoses (administração oral ou dermatológica).
- Doenças inflamatórias e/ou alérgicas de natureza crônica ou aguda grave dos olhos (administração oral ou oftálmica).
- Otite externa alérgica e/ou inflamatória.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade à dexametasona.
- Infecções fúngicas, bacterianas e virais sistêmicas, oculares e auriculares não tratadas com antimicrobianos.
- Administração de vacinas com vírus vivos.

Precauções¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - úlcera péptica e doenças inflamatórias intestinais, insuficiência hepática e renal, diabetes melito; hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, recente enfarte agudo do miocárdio; doenças tromboembólicas; malária cerebral, miastenia grave; miopatias agudas e generalizadas; osteoporose; perfuração da córnea, glaucoma avançado; instabilidade emocional, tendências psicóticas, estresse, epilepsia, psoríase e hipotireoidismo.
 - idosos.
 - tratamento prolongado (monitorar peso, pressão arterial, equilíbrio de fluidos, eletrólitos e glicemia durante o tratamento).
 - tratamento prolongado de crianças.
 - terapia crônica em doses diárias (evitar retirada súbita pelo risco de indução de supressão suprarrenal).
 - psoríase (pode precipitar psoríase pustular grave na retirada).
 - uso concomitante de imunossupressores.
- Maior susceptibilidade e maior gravidade de infecções bacterianas, catapora e sarampo.
- Ativação ou exacerbação de tuberculose, amebíase e strongiloidíase.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração³

Crianças

Dermatites e dermatoses

- Tópico (creme 0,1%): aplicar uma fina camada na área afetada de 3 a 4 vezes ao dia.

Adultos

Náusea e vômito induzidos por quimioterapia antineoplásica

- Dose de 8 mg duas vezes ao dia, durante três dias após a quimioterapia.

Diagnóstico da síndrome de Cushing

- Análise no sangue: dar 1 mg às 11 horas da manhã e coletar o sangue às 8 horas da manhã seguinte.
- Análise na urina: dar 0,5 mg a cada seis horas por 48 horas, depois colher urina de 24 horas; para diagnóstico diferencial de Síndrome de Cushing por outras causas, dar 2 mg a cada seis horas por 48 horas.

Dermatites e dermatoses

- Dose de 0,75 a 9 mg/dia, por via oral, de acordo com a resposta clínica.
- Tópico (creme 0,1%): aplicar uma fina camada na área afetada de 3 a 4 vezes ao dia; curativos oclusivos podem ser necessários em afecções graves.

Doenças inflamatórias e/ou alérgicas de natureza crônica ou aguda grave dos olhos

- Dose de 0,75 a 9 mg/dia, por via oral, de acordo com a resposta clínica.
- Tópico (colírio 0,1%): iniciar com 1 a 2 gotas no saco conjuntival de hora em hora durante o dia e a cada duas horas durante a noite; reduzir para 1 gota a cada quatro horas ao observar resposta favorável; reduzir para 1 gota cada seis ou oito horas por dia para controle dos sintomas.

Otite externa alérgica e/ou inflamatória

- Tópico (colírio 0,1%): iniciar com 3 a 4 gotas, de duas a três vezes ao dia, direto no canal auricular; ao observar resposta favorável reduzir gradualmente a dose até descontinuação.

Demais indicações listadas

- Dose de 0,75 a 9 mg/dia, por via oral, de acordo com a resposta clínica.
- **Nota:** Pacientes pediátricos demonstram grande susceptibilidade aos corticosteroides tópicos, portanto sua administração deve ser limitada às mínimas quantidades clinicamente efetivas; curativos oclusivos não são recomendados.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção oral 60%, percutânea, 1% a 36%, dependendo do local da aplicação (maior na região inguinal/escrotal) e do grau de inflamação da pele, tipo de veículo, concentração do produto e curativos oclusivos; o pico de concentração após administração oral é alcançado em 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação em torno de 2 horas.
- Excreção: 65% da dose é excretada na urina em 24 horas.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Retenção de sódio, edema e hipertensão.
- Acne, hematomas, dermatite, equimose, eritema facial, atrofia, hirsutismo, dificuldade de cicatrização de feridas, sudorese, estrias, telangiectasia, rosácea, dermatite perioral, prurido vulvar; queimação local e superinfecção mucocutânea.
- Hiperglicemia grave em pacientes com diabetes melito (1% a 46%), acompanhada de cetoacidose e coma hiperosmolar; ocasionalmente ocorre hipertireoidismo, dislipidemias e porfiria; supressão da suprarrenal pode ocorrer tanto por administração sistêmica quanto tópica; é comum aumento do apetite e ganho de peso.
- Náusea; candidíase orofaríngea (33%), úlcera péptica (2%), perfuração e hemorragias gastrintestinais (<1%); raramente pode ocorrer pancreatite.
- Reação leucemoide (leucócitos > 20.000/mm³) tem sido relatada.
- Reações de hipersensibilidade após uso sistêmico de altas doses (<1%).
- Comumente ocorre osteoporose e osteopenia; raramente osteonecrose asséptica.
- Cefaleia (3%); precipitação de esquizofrenia (>5%); menos frequentemente pode ocorrer euforia, depressão, insônia, mania e alucinações.
- Catarata subcapsular posterior (2,5% a 60%), aumento da pressão intraocular (30%) e dano do nervo óptico podem decorrer tanto com uso sistêmico quanto tópico ocular; a administração tópica pode causar com frequência queimação e ardência ocular; glaucoma de ângulo aberto pode surgir após um ano de tratamento sistêmico contínuo.
- Superinfecção generalizada por bactérias, vírus, fungos e parasitas.

Interações de medicamentos ³

- Ácido acetilsalicílico (AAS): risco aumentado de toxicidade gastrintestinal e redução da efetividade do AAS. Recomenda-se monitoria clínico cuidadoso.

- Antiácidos, antifúngicos azólicos, anti-inflamatórios não-esteroides, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos e ritonavir aumentam efetividade e toxicidade de dexametasona.
- Bloqueadores neuromusculares: risco aumentado de miopatias. Ajustar dose dos bloqueadores.
- Aminoglutetimida, fenitoína e fosfenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina e rifapentina: diminuem a efetividade de dexametasona.
- Fluoroquinolonas: aumento do risco de ruptura de tendões. Descontinuar fluoroquinolonas na presença de sinais e sintomas.
- Galamina e quetiapina: têm sua efetividade diminuída; pode ser necessário ajustar a dose destes fármacos.
- Saquinavir e caspofungina têm sua efetividade e toxicidade aumentadas pela dexametasona.
- Talidomida: risco de desenvolvimento de necrólise epidérmica tóxica. Evitar uso concomitante.
- Vacina rotavírus: o uso concomitante aumenta o risco de infecção pela vacina. A vacinação é contraindicada em pacientes imunodeprimidos pelo uso sistêmico de corticoides.
- Varfarina: aumento do risco de sangramento. Monitorar tempo de protombina.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 32}

- Orientar para relato de história prévia de alergias, hipertensão, diabetes melito, osteoporose, distúrbios gastrintestinais, micoses e outras infecções.
- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina ou vacina sem consulta prévia.
- Confirmar o correto entendimento do paciente sobre esquema posológico e precauções para reduzir riscos.
- No caso de esquecimento da dose orientar-se com o médico ou farmacêutico.
- Alertar para evitar contato com pessoas com infecções, particularmente as mais comuns na infância.
- Orientar para tomar com alimentos e evitar bebidas alcoólicas.
- Orientar para retirada de lentes de contato no momento da administração do colírio, que podem ser recolocadas 15 minutos depois; e a correta instilação no saco conjuntival.
- Recomendar a não reutilização do colírio depois do final do tratamento.
- Alertar e orientar sobre o risco de contaminação microbiológica do colírio durante o manuseio.
- Recomendar a não utilização do creme dermatológico na face; evitar contato com os olhos.
- Orientar para uso adequado da quantidade do creme dermatológico nas crianças a fim de evitar efeitos sistêmicos.

Aspecto farmacêutico ³

- Manter todas as apresentações listadas em recipientes bem fechados, à temperatura entre 15 a 30 °C, ao abrigo de luz, calor e umidade.

ATENÇÃO: a descontinuação deste medicamento após uso prolongado deve ser feita de forma gradual. Efeitos adversos sistêmicos associam-se ao uso do medicamento além de uma semana após sua descontinuação.

DEXCLORFENIRAMINA (ver MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA)

DIAFRAGMA

Paula Pimenta de Souza

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 23

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, 28, 56}

- Contracepção.

Contraindicações ²⁸

- Mulheres virgens.
- Morfologia anormal da vagina.
- Cistocele ou retocele acentuada.
- Anteversão ou retroversão uterina pronunciada.
- Prolapso uterino, fistulas vaginais.
- Tono muscular vaginal deficiente.
- Alterações psíquicas graves ou que comprometam o uso correto.
- Infecção urinária recorrente.
- Cervicocolpites agudas.
- Hipersensibilidade a látex (pode ser utilizado produto de silicone).

Precauções ¹

- Usar com cuidado nos casos de:
 - mulheres sob alto risco de contaminação ou que já estejam infectadas pelo HIV (não utilizar o diafragma como método de barreira).
 - uso de lubrificantes (produtos à base de óleos – óleo para uso infantil, óleo de massagem, óleo para bronzear, vaselina – são danosos para diafragmas de látex, tornando-os menos eficazes como contraceptivo; se necessário, utilizar lubrificantes à base de água, pois estes não danificam o diafragma).
 - uso de cremes vaginais à base de clotrimazol (tais produtos são danosos para diafragmas de látex; utilizar outro método contraceptivo durante o uso deste medicamento).

Orientações de uso ^{28, 55}

- 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, bloqueando a passagem dos espermatozoides.
- 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 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 ^{28, 54}

- Irritação de vagina ou pênis, geralmente devida à hipersensibilidade.
- Infecção geniturinária, risco aumentado na associação com espermicidas
- Síndrome do choque tóxico (rara). Ocorre quando diafragma é usado concomitantemente a espermicida durante a menstruação ou no puerpério ou deixado por mais de 24 horas na vagina.

Orientações às pacientes ²⁸

- Ensinar a identificar o colo uterino por meio de autotoque 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 2 anos.
- Marcar pelo menos mais uma visita após a sessão de orientação, a fim de que se verifique se o uso está correto.

Aspectos farmacêuticos ²⁸

- Tanto anéis de prova como diafragmas de amostra devem ser lavados com água e sabão e mergulhados em solução antisséptica por, no mínimo, 30 minutos (por exemplo, glutaraldeído a 2%, hipoclorito de sódio a 1% ou álcool etílico a 70%). Após, enxaguar bem.

DIATRIZOATO DE SÓDIO + DIATRIZOATO DE MEGLUMINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 24.1

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, 3}

- Contraste radiopaco para exames radiológicos: tomografia computadorizada, urografia excretora, angiografia cerebral e periférica, angiocardiorrafia, aortografia, arteriografias coronariana (combinada com ventriculografia

esquerda), renal, periférica e visceral, artrografia, nefrotomografia e radiografias do trato gastrointestinal (colangiografia intraoperatória, esplenoportografia e venografias central e periférica). Também pode ser empregado para estudos radiológicos do trato gastrointestinal (via oral e retal).

Contraindicações ^{1, 3, 4, 9}

- Hipersensibilidade a compostos com iodo.
- Anúria.
- Tempo de protrombina menor que 50% ou distúrbio de trombocitopenia.
- 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 contraindicada.
- Uso concomitante a metformina, pelo risco de acidose láctica e insuficiência renal aguda.
- Administração epidural e intratecal.

Precauções ^{1, 3, 4}

- Podem variar conforme os procedimentos específicos. Entre outras situações, as abaixo discriminadas requerem cuidado:
 - mieloma múltiplo, arteriosclerose avançada, hipertensão arterial grave, feocromocitoma, hipertireoidismo, desidratação, insuficiência cardíaca congestiva e descompensação cardíaca, embolismo cerebral recente, trombose, insuficiência renal (ver Apêndice D) e hepática, hemorragia subaracnoide e diabetes.
 - história de alergia, atopia, asma e anafilaxia (medidas de ressuscitação devem estar disponíveis).
 - idosos, pacientes enfraquecidos e crianças.
 - fistula traqueoesofágica.
 - gravidez e lactação.

Esquemas de administração ^{3, 9}

Crianças e adolescentes com menos de 16 anos

Tomografia computadorizada de crânio, de corpo inteiro, artrografia, angiografia cerebral

- A dose pediátrica do contraste deve ser proporcionalmente menor que a dose de adulto (que é de 50 a 125 mL), dependendo de peso e idade.

Urografia excretora

- menores de 6 meses: 4 mL, por injeção intravenosa direta ou infusão lenta
- crianças entre 6 e 12 meses: 6 mL, por injeção intravenosa direta ou infusão lenta
- crianças entre 1 e 2 anos: 8 mL, por injeção intravenosa direta ou infusão lenta
- crianças entre 2 e 5 anos: 10 mL, por injeção intravenosa direta ou infusão lenta
- crianças entre 5 e 7 anos: 12 mL, por injeção intravenosa direta ou infusão lenta
- crianças entre 8 e 10 ans: 14 mL, por injeção intravenosa direta ou infusão lenta
- crianças entre 11 e 15 anos: 16 mL, por injeção intravenosa direta ou infusão lenta.
- A administração pode ser por via intramuscular, na mesma dose, dividida e administrada bilateralmente nos glúteos.

Angiocardiografia

- Menores de 5 anos: doses unitárias de 10 a 20 mL, por injeção intravenosa em veia periférica de grosso calibre (ou por cateterização direta no coração).

- Crianças de 5 a 10 anos de idade: doses unitárias de 20 a 30 mL, por injeção intravenosa em veia periférica de grosso calibre (ou por cateterização direta no coração). Dose máxima: 100 mL.

Ventriculografia cardíaca

- 0,2 a 0,3 mL/kg, por via intravenosa, em dose única. Dose máxima: 50 mL.

Aortografia.

- 0,3 a 0,9 mL/kg, por via intravenosa rápida dentro da aorta. Dose máxima: 1 mL/kg.

Radiografia do trato gastrointestinal

- Via oral:
 - crianças com menos de 10 kg: diluir 1 parte de contraste em 3 partes de água;
 - crianças com menos de 5 anos: 30 mL (11 g iodo), que podem ser diluídos 1:1 com água, bebidas gasosas, leite ou óleo mineral;
 - crianças entre 5 e 10 anos: 60 mL (22 g iodo), que podem ser diluídos 1:1 com água, bebidas gasosas, leite ou óleo mineral.
- Via retal
 - crianças com menos de 5 anos: a dose recomendada deve ser diluída 1:5 em água; administrar por via retal.
 - crianças com mais de 5 anos: 90 mL (33 g iodo) diluídos em 500 mL de água, por via retal.

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos

Tomografia computadorizada de crânio

- 50 a 125 mL, por via intravenosa. As imagens deverão ser feitas imediatamente após a administração completa do contraste.

Tomografia de corpo inteiro

- 50 a 125 mL, por injeção intravenosa direta (em aproximadamente 1 minuto).

Urografia excretora

- 20 a 40 mL, por injeção intravenosa rápida ou lenta. Caso ocorra náusea ou ruborização, reduzir a velocidade de injeção ou interromper brevemente a administração. A mesma dose também pode ser administrada por via intramuscular, dividida e aplicada em ambos os glúteos.

Angiografia cerebral

- 10 mL, por injeção percutânea rápida ou outro procedimento específico. Para visualização dos vasos cerebrais a injeção normalmente é feita na artéria carótida comum. Para visualização de vasos da fossa posterior a injeção é feita na artéria vertebral.

Angiografia coronariana seletiva

- 4 a 10 mL, injetar nas artérias coronárias, repetindo conforme necessidade. Dose máxima: 150 mL.

Angiografia coronariana combinada com ventriculografia esquerda

- Injetar 35 a 50 mL no ventrículo esquerdo, repetindo conforme necessidade. Dose máxima: 200 mL para os dois procedimentos combinados.

Arteriografia renal

- 5 a 10 mL, injetada em uma ou ambas artérias renais, através de cateterização de artéria femoral, em dose única. A dose pode ser repetida conforme necessidade. Dose máxima: 60 mL.

Arteriografia aortoiliaca e periférica

- 20 a 40 mL, por via intravenosa, dependendo do local a ser estudado. A dose pode ser repetida até 3 vezes.

Arteriografia visceral

- 30 a 50 mL, na artéria da víscera a ser estudada (tronco celíaco, artéria mesentérica superior ou inferior, etc.), via cateterização femural. A dose pode ser repetida quando necessário, até a dose total máxima de 250 mL.

Artrografia

- Para joelho: 5 a 15 mL.
- Para ombro ou quadril: 5 a 10 mL.
- Para outras articulações: 1 a 4 mL.

Nefrotomografia

- 100 mL, por injeção intravenosa rápida (em até 4 minutos) ou por infusão intravenosa (em até 15 minutos).

Radiografia do trato gastrointestinal

- Via oral: 30 a 90 mL (11 a 33 g de iodo).
- Via retal (para enema de contraste): 240 mL diluídos em 1000 mL de água.

Nota: para pacientes idosos apresentando caquexia, a dose oral deve ser administrada em diluição 1:1 com água, bebidas gasosas, leite ou óleo mineral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Pouca absorção pelo trato gastrointestinal.
- Meia-vida: 30 a 60 minutos. Em paciente com insuficiência renal pode variar de 20 a 140 horas.
- Eliminação renal, se administrado por via intravenosa.
- Excreção fecal, se administrado por via oral ou retal.

Efeitos Adversos ^{1, 3, 4}

- Extravasamento no lugar 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 e câibras.
- 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, 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.
- Anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia (raros).
- Cefaleia, tontura, convulsões (raros).
- Paralisia (raro).

Interações de medicamentos ³

- Diltiazem: uso concomitante pode causar hipotensão.
- Metformina: o uso concomitante pode resultar em acidose láctica e insuficiência renal aguda. Descontinuar a metformina antes e 48 h após investigação radiológica com contrastes de iodo. Reintroduzir a metformina apenas se os testes de função renal comprovarem que a mesma está normal.
- Propranolol: pode haver aumento do risco de reação anafilática.

Orientações ao paciente ³

- Recomendar jejum por várias horas antes do exame para reduzir risco de aspiração do conteúdo gástrico.
- Orientar previamente ao exame quanto aos cuidados relativos à ingestão de líquidos.

- Pode alterar o resultado de exames laboratoriais.

Aspectos farmacêuticos³

- 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, solubilizar novamente 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.

ATENÇÃO: para a realização de alguns exames, o paciente deve estar bem hidratado; repor líquidos previamente ao procedimento. Pode interferir com testes de função tireoideana. Pode ser necessário preparação do paciente de acordo com o procedimento a que será submetido.

DIAZEPAM

Rachel Magarinos-Torres

Na Renome 2010: itens 1.1.3, 13.1 e 13.5

Apresentações

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

Indicações¹

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

Contraindicações¹⁻⁴

- Depressão maior.
- Coma.
- Choque.
- Insuficiência pulmonar aguda.
- Depressão respiratória.
- Miastenia grave.
- Apneia do sono.
- Hepatopatia grave (ver Apêndice C).
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): D. (ver Apêndice A).
- Hipersensibilidade a diazepam e outros benzodiazepínicos.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença respiratória; insuficiência pulmonar crônica; histórico de dependência a álcool e/ou psicotrópicos; porfiria.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal.
 - idosos ou pacientes enfraquecidos (reduzir a dose à metade).
 - suspensão do tratamento (evitar a retirada abrupta).
 - crianças, adolescentes e pacientes psiquiátricos (risco de reação paradoxal).
 - neonatos e lactentes com menos de 6 meses de idade (há risco de icterícia grave).
 - lactação, evitar o uso do diazepam (ver Apêndice B).
- Evitar o uso continuado por período superior a 6 meses.

- Pode induzir dependência física e tem efeito cumulativo se não for corretamente intervalado.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4}

Crianças

Sedação pré-anestésica

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

Estado de mal epiléptico

- 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. Dose máxima de 10 mg por dia para crianças acima de 10 kg.

Adulto

Sedação pré-anestésica

- 5 a 15 mg, por via oral, duas horas antes da cirurgia

Estado de mal epiléptico

- 10 mg, via intravenosa, por administração lenta (não mais que 5 mg/minuto) repetindo se necessário após 30 a 60 minutos. Dose máxima de 3 mg/kg no período de 24 horas.

Transtornos de ansiedade

- 2 a 10 mg, via oral, 2 a 3 vezes ao dia.

Transtornos do sono

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

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início de efeito no estado de mal epiléptico: 1 a 5 minutos.
- Duração de efeito no estado de mal epiléptico: 20 a 30 minutos.
- Pico plasmático de dose oral: 30 a 90 minutos.
- Pico plasmático de dose intravenosa: 8 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, 2, 3, 4}

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

Interações de medicamentos ³

- Álcool, analgésicos opioides (risco de depressão respiratória), anestésicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, barbitúricos, inibidores enzimáticos (antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, buprenorfina, fluvoxamina, isoniazida, omeprazol, propofol, troleandomicina), fosamprenavir (aumento do risco de sedação ou depressão respiratória): podem aumentar o efeito e a toxicidade do diazepam. Considerar a substituição por

um benzodiazepínico eliminado por glicuronidação, como o lorazepam. Monitorar o aparecimento de sinais de intoxicação como sedação, tonturas, ataxia, fraqueza, diminuição da cognição ou desempenho motor, confusão, depressão respiratória ou sonolência.

- *Ginkgo biloba*, rifampicina, rifapentina, teofilina: podem reduzir o efeito do diazepam em caso de uso concomitante. Pode ser necessário aumentar a dose de diazepam para manter o efeito terapêutico. Rever a posologia após a suspensão do fármaco interferente.

Orientações aos pacientes ¹⁻⁴

- 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 ³

- Todas as formas farmacêuticas devem ser mantidas ao abrigo de luz, ar e umidade e a temperatura de 15 a 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Por ser lipossolúvel, 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.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isto deve ser realizada pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar o diazepam ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

DICLORIDRATO DE QUININA E SULFATO DE QUININA

Letícia Figueira Freitas

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 5.6.2.2

Apresentações

- Sulfato de quinina: comprimido de 500 mg.
- Dicloridrato de quinina: solução injetável de 300 mg/mL.

Indicação ^{1, 2, 4}

- Malária por *Plasmodium falciparum*

Contraindicações ^{1-4, 8}

- Hipersensibilidade a quinina ou a mefloquina.
- Hemoglobinúria.
- Miastenia grave.
- Neurite óptica.
- Zumbido.
- Prolongamento do intervalo QT.
- Hemólise.
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Precauções ^{1-4, 8, 29}

- Usar com cuidado nos casos de:

- doenças cardíacas (fibrilação atrial, problemas de condução e bloqueio cardíaco), história de asma e hipoglicemia.
- insuficiência renal (ver Apêndice D).
- uso intravenoso (monitorar sinais de cardiotoxicidade, glicose, e eletrólitos no sangue).
- Acumulação de quinina após múltiplas doses ocorre em pacientes com hepatopatia.
- insuficiência hepática; pode causar hepatotoxicidade (ver Apêndice C).
- lactação (ver Apêndice B).
- porfiria.
- hipersensibilidade à quinidina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 4, 8, 29}

Crianças e adultos

Tratamento de segunda escolha para malária não complicada por Plasmodium falciparum

- de 8 a 10 anos (22 a 29 kg): 375 mg de quinina, por via oral, a cada 12 horas, durante 3 dias, combinada a doxiciclina 50 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias, e primaquina 15 mg, por via oral, no 6º dia.
- de 11 a 14 anos (30 a 49 kg): 625 mg de quinina, por via oral, a cada 12 horas, durante 3 dias, combinada a doxiciclina 75 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias, e primaquina 30 mg, por via oral, no 6º dia.
- 15 anos ou mais (50 kg ou mais): 1 g, por via oral, a cada 12 horas, durante 3 dias, combinada a doxiciclina 100 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias, e primaquina 45 mg, por via oral, no 6º dia.

Tratamento de primeira linha de malária não complicada por Plasmodium falciparum em menores de 6 meses e grávidas

- Crianças menores de 6 meses (1 a 4 kg): 125 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 3 dias, combinada a clindamicina 75 mg, por via oral, a cada 12 horas por 5 dias.
- Gestantes de 12 a 14 anos (30 a 49 kg): 750 mg de manhã e 500 mg à noite, ambas por via oral, com intervalo de 12 horas, durante 3 dias, combinada a clindamicina 150 mg, por via oral, a cada 6 horas, durante 5 dias.
- Gestantes com 15 anos ou mais (50 kg ou mais): 1 g, por via oral, a cada 12 horas, durante 3 dias, combinada a clindamicina 300 mg, por via oral, a cada 6 horas, durante 5 dias.

Tratamento de primeira linha de malária grave ou complicada por Plasmodium falciparum em menores de 6 meses e grávidas

- 20 mg/kg, por infusão intravenosa (vide diluição abaixo), seguido de 10 mg/kg, por infusão intravenosa a cada 8 horas, substituído por 10 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas, assim que possível, combinada a clindamicina 20 mg/kg, por infusão intravenosa por 1 hora, diluída em solução glicosada 5% (1,5 mL/kg), a cada 24 horas, substituída pela via oral assim que possível, ambas até completar 7 dias de tratamento.

Nota

- Cuidado com doses fracionadas para crianças, uma vez que o comprimido disponível é de 500 mg.
- As doses de quinina por infusão intravenosa devem ser diluídas em solução glicosada a 5% e administrada durante 4 horas, com monitoria de pressão arterial e frequência cardíaca. Se ocorrerem arritmias, reduzir a velocidade de infusão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 29}

- Absorção: rápida e quase completa. Por 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.

- Biodisponibilidade oral: 76% a 88%.
- Amplamente distribuída para os tecidos do corpo. Quinina atravessa a placenta; passa em pequenas quantidades para o líquido cefalorraquidiano e é distribuída no leite materno.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 3 horas (via oral). Pacientes com malária apresentam um tempo maior para alcançar o pico de concentração plasmática do que pacientes saudáveis.
- Meia-vida de eliminação: aproximadamente 4,1 a 11,1 horas em indivíduos saudáveis; 12 a 26 horas, em indivíduos idosos, ou com malária, com hepatite, em falência renal crônica, em crianças com kwashiorkor.
- É metabolizada no fígado e rapidamente excretada majoritariamente pela urina.
- Excreção: renal (5% a 30%). A excreção é aumentada em urina ácida. Pequenas quantidades podem aparecer na bile e na saliva.

Efeitos adversos 1-4, 8, 29

- Efeitos frequentes: cinchonismo (zumbidos, cefaleia, visão turva, cegueira temporária, acuidade auditiva alterada, náusea, diarreia, pele quente e corada, exantema, confusão).
- Febre, exantema, eritema multiforme, edema e rubor facial, fotossensibilidade, sudorese.
- Efeitos gastrintestinais, disfagia em pacientes com miastenia grave, dor epigástrica, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia.
- Alterações sanguíneas incluindo trombocitopenia, hipoprotrombinemia, coagulação intravenosa disseminada, leucopenia, neutropenia, hepatite granulomatosa, hemoglobinúria (raramente), hemólise e mielossupressão.
- Hepatotoxicidade.
- Hipoglicemia, principalmente após administração parenteral.
- Miastenia grave.
- Asma ou agravamento de sintomas de asma; depressão respiratória em pacientes com miastenia grave.
- Cefaleia, confusão, apreensão, inquietação, síncope, vertigem.
- Ototoxicidade.
- Toxicidade ocular com dose excessiva: distúrbios visuais incluindo visão borrada, fotofobia e diminuição do campo visual.
- Falência renal aguda e anúria, síndrome urêmica hemolítica, nefrite intersticial, nefrotoxicidade.
- Cardiotoxicidade, (em dose excessiva) incluem sintomas de angina, *torsades de pointes*, vasculite, distúrbios de condução, arritmias, hipotensão que conduz a parada cardíaca e falência circulatória.
- Pacientes com hipersensibilidade a quinina: cinchonismo mesmo em doses baixas de quinina, urticária, angioedema, rubor, erupções pruriginosas, urticariformes ou eritematosas, choque anafilático, exantemas graves, edema facial, broncoespasmo, raramente hemorragia subcutânea ou submucosa.
- Doença isquêmica do coração.

Interações de medicamentos 3, 4, 8, 37

- Amantadina: pode ter sua excreção renal reduzida.
- Antiácidos contendo alumínio e/ou magnésio: podem diminuir ou tornar mais lenta a absorção de quinina. Evitar uso concomitante.
- Anticoagulantes: quinina pode causar hipoprotrombinemia com aumentar o efeito de anticoagulantes.
- Antimaláricos: quinina e cloroquina podem ser antagonistas, se usados simultaneamente para tratamento de malária.

- Aurotioglicose: risco aumentado de discrasias sanguíneas pelo efeito aditivo com quinina. Evitar uso concomitante.
- Ciclosporina: diminuição da efetividade da ciclosporina, pela diminuição da concentração plasmática deste fármaco. Monitorar as concentrações de ciclosporina e ajustar a dose quanto necessário. Monitorar a diminuição de resposta à ciclosporina.
- Digoxina: pode ter sua toxicidade aumentada (náusea, vômito e arritmias cardíacas) pela redução da excreção renal deste fármaco. Monitorar as concentrações de digoxina e ajustar dose de acordo, naqueles pacientes em uso de digoxina que precisem de quinina por mais de 5 a 7 dias.
- Halofantrina ou outros fármacos arritmogênicos como amiodarona e pimizida: risco aumentado de produzir arritmias ventriculares.
- Lumefantrina: aumento do risco de toxicidade pelo prolongamento do intervalo QT por efeito aditivo. Evitar uso concomitante.
- Mefloquina: pode resultar em aumento do risco de convulsões, anormalidades no eletrocardiograma, parada cardíaca e diminuição da eficácia da mefloquina. Administrar mefloquina pelo menos 12 horas após a administração de quinina.
- Rifapentina: pode induzir a isoenzima do citocromo P450 CYP3A4, que metaboliza a quinina, reduzindo, assim, a eficácia antimalárica. Pode ser necessário aumentar a dose de quinina quando usada concomitantemente.

Orientações aos pacientes 1, 4, 8, 29

- Orientar o paciente ou cuidador, criteriosamente, sobre a forma de fracionamento de doses, tendo em vista as formas farmacêuticas disponíveis.
- Orientar para evitar antiácidos contendo alumínio.
- Observar ocorrência de reações de hipersensibilidade e avisar imediatamente.
- Se ocorrer episódio de vômito dentro de uma hora após administração, deve-se, imediatamente, repetir a administração da mesma dose prescrita.
- Ingerir alimentos junto a quinina para minimizar possíveis irritações gastrointestinais.
- Em caso de esquecimento de dose, não se deve dobrar a próxima dose. Se houver decorrido mais de 4 horas da dose esquecida, o paciente não deve mais tomá-la, devendo proceder às próximas doses nos horários programados.

Aspectos farmacêuticos 4, 8, 29

- Manter comprimido e solução injetável protegidos da luz e à temperatura entre 15 e 25 °C.
- Sulfato de quinina em suspensão em água a 1% apresenta pH de 5,7 a 6,6.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O diluente adequado é solução de glicose a 5%.
- Dicloridrato de quinina é muito solúvel em água e é solúvel em álcool. Solubilizado em água a 3% apresenta pH entre 2,0 e 3,0. Como o pH da formulação intravenosa é baixo, é importante garantir sua diluição antes da administração, a fim de evitar que ocorra necrólise tecidual local

ATENÇÃO: a quinina é muito tóxica em sobredose requerendo atenção médica imediata. Pode rapidamente ocasionar arritmia e convulsões, com difícil tratamento. A administração por via intravenosa deve ser por infusão lenta para evitar o risco de hipotensão grave, colapso respiratório e tromboflebite. O tratamento principal se faz por controle sintomático da pressão arterial, respiração e função renal, e tratamento de arritmias. Rápida administração intravenosa pode resultar em toxicidade cardiovascular fatal.

DIDANOSINA

Julia Salvan da Rosa

Na Rename 2010: item 5.5.2.1

Apresentações

- Comprimido 25 mg e 100 mg
- Cápsula 250 mg e 400 mg
- Pó para solução oral 4 g

Indicação ¹⁻³

- Tratamento da infecção por HIV, em combinação com outros antirretrovirais.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade à didanosina ou a outro componente da fórmula.
- Tratamento concomitante com alopurinol ou ribavirina.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos e pacientes com neuropatia, pancreatite, hiperuricemia, hepatite, insuficiência hepática ou renal (ver apêndice D).
 - suspeita de pancreatite (suspender a terapia).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 57}

Crianças

- De 2 semanas a 8 meses: 50 a 100 mg/m², por via oral, a cada 12 horas.
- Acima de 8 meses: 90 a 150 mg/m² (dose usual 120 mg/m²), por via oral, a cada 12 horas; ou 180 a 240 mg/m² (dose usual 200 mg/m²) a cada 24 horas.

Adultos e idosos

- Com menos de 60 kg: 250 mg, por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 12 horas.
- Com 60 kg ou mais: 400 mg, por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- 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).
- Excreção: renal (50% em forma inalterada).
- A didanosina é parcialmente eliminada por hemodiálise, mas não por diálise peritoneal.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Aumento da amilase, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, xerostomia.
- Neuropatia periférica, cefaleia, mialgia, rabdomiólise, artralgia.
- Pancreatite, aumento de transaminases, fosfatase alcalina e ácido úrico.
- Exantema, prurido, alopecia.
- Alterações no nervo óptico, secura ocular.
- Anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, vasculite cutânea.
- Diabetes melito, hipoglicemia, aumento da glândula parótida, sialadenite, reações de hipersensibilidade.

Interações de medicamentos ^{1, 3, 4}

- Ácido acetilsalicílico, azitromicina, cloroquina, clorpromazina, ciprofloxacino, digoxina, doxiciclina, enalapril, fenitoína, flufenazina, isoniazida, levofloxacino, ofloxacino, penicilamina, quinidina, rifampicina: podem ter sua absorção afetada pelos antiácidos utilizados na formulação. A didanosina deve ser ingerida pelo menos 1 hora antes das refeições ou com o estômago vazio.
- Ácido nalidíxico, amprenavir, atazanavir, cetozonazol, ciprofloxacino, itraconazol, ofloxacino, metadona, norfloxacino: redução de efeito de didanosina.

Nestes casos, se a terapia concomitante for necessária, deve-se administrar a dose de didanosina antes ou após um determinado tempo da administração do outro fármaco.

- Alopurinol, ribavirina, zalcitabina: aumento do risco de toxicidade associada a didanosina. A administração concomitante da didanosina com estes fármacos é contraindicada.
- Estavudina, hidroxiureias (como lomustina): aumento do risco de pancreatite e hepatotoxicidade. O uso concomitante com didanosina deve ser evitado.
- Fumarato de tenofovir desoproxila, ganciclovir, metoclopramida, ranitidina, rifabutina, sulfametoxazol + trimetoprima: aumento do efeito/toxicidade da didanosina. Monitorar os pacientes para sinais e sintomas dos efeitos colaterais da didanosina (neuropatia periférica, diarreia e pancreatite). Se necessário, reduzir a dose de didanosina.
- Ritonavir: inativação de ambos fármacos. Para evitar incompatibilidade de formulação, a administração de ritonavir e didanosina deve ser separada por pelo menos 2,5 horas.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- 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.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ³

- As cápsulas devem ser armazenadas à temperatura ambiente, de 15 a 30 °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) e deve-se agitar antes de usar.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos. Deve ser realizada uma pesquisa específica sobre este aspecto ao considerar a introdução ou suspensão deste ou de outro medicamento no esquema terapêutico do paciente.

Como sinônimo para didanosina (nome que corresponde a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura ddl, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

Pacientes HIV positivas não devem amamentar devido ao risco de transmissão do HIV ao lactente.

DIETILCARBAMAZINA (VER CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA)

DIFOSFATO DE CLOROQUINA E DICLORIDRATO DE CLOROQUINA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: 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).
- Dicloridrato de cloroquina
 - Solução injetável 50 mg/mL.

Indicação ^{1-4, 9}

- Malária por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*.

Contraindicações ^{3, 4}

- Hipersensibilidade à cloroquina.
- Alterações na retina em utilização prévia do medicamento.
- Malária por *Plasmodium falciparum* em zonas onde haja resistência à cloroquina.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - distúrbios gastrintestinais graves, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, disfunção hepática, alterações neurológicas (inclusive epilepsia), psoríase ou porfiria.
 - lactação.
- A administração parenteral é recomendada quando o paciente não pode ingerir medicamentos ou quando não se dispõe de quinidina ou quinina.
- Pode precipitar crise miastênica e agravar psoríase.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 3, 30}**Adultos e crianças**

Tratamento das infecções por Plasmodium malariae e por Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale em grávida e crianças com menos de 6 meses

- Menos de 6 meses (1 a 4 kg): 37,5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.
- De 6 a 11 meses (5 a 9 kg): 75 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 37,5 mg, a cada 24 horas, por mais 2 dias.
- De 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 150 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 75 mg, a cada 24 horas, por mais 2 dias.
- De 4 a 8 anos (15 a 24 kg): 150 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.
- De 9 a 11 anos (25 a 34 kg): 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias.
- De 12 a 14 anos (35 a 49 kg): 450 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 300 mg, a cada 24 horas, por mais 2 dias.
- Com 15 anos ou mais (50 kg ou mais): 600 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 450 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias.

Tratamento das infecções pelo Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale (esquema curto)

- De 6 a 11 meses (5 a 9 kg): 75 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 37,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias, combinada a primaquina 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias, seguido de primaquina 2,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 4 dias.
- De 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 150 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 75 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias, combinada a primaquina 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, no primeiro dia, seguido de primaquina 5 mg, a cada 24 horas, durante mais 6 dias.
- De 4 a 8 anos (15 a 24 kg): 150 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias, combinada a primaquina 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 7 dias.

- De 9 a 11 anos (25 a 34 kg): 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias, combinada a primaquina 15 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 7 dias.
- De 12 a 14 anos (35 a 49 kg): 450 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 300 mg, a cada 24 horas, por mais 2 dias, combinada a primaquina 30 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias, seguido de primaquina 15 mg, a cada 24 horas, durante mais 4 dias.
- Com 15 anos ou mais (50 kg ou mais): 600 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 450 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias, combinada a primaquina 30 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 7 dias.

Tratamento das infecções pelo *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* (esquema longo)

- De 6 a 11 meses (5 a 9 kg): 75 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 37,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias, combinada a primaquina 2,5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias, seguido de primaquina 1,25 mg, a cada 24 horas, durante mais 11 dias.
- De 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 150 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 75 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias, combinada a primaquina 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, no primeiro dia, seguido de primaquina 2,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 13 dias.
- De 4 a 8 anos (15 a 24 kg): 150 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias, combinada a primaquina 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 14 dias.
- De 9 a 11 anos (25 a 34 kg): 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias, combinada a primaquina 7,5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 14 dias.
- De 12 a 14 anos (35 a 49 kg): 450 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 300 mg, a cada 24 horas, por mais 2 dias, combinada a primaquina 15 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias, seguido de primaquina 7,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 11 dias.
- Com 15 anos ou mais (50 kg ou mais): 600 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 450 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias, combinada a primaquina 15 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 14 dias.

Tratamento de malária por *Plasmodium vivax* na impossibilidade de uso da via oral

- 10 mg/kg, por infusão intravenosa durante 8 horas, seguido de 15 mg/kg, por infusão intravenosa durante 24 horas. O tratamento deve ser substituído pela via oral tão logo seja possível.

Nota

- Sempre dar preferência ao peso para escolha da dose.
- Administrar os medicamentos do paciente em dose única diária, preferentemente às refeições.
- Não administrar primaquina para grávida e crianças com menos de 6 meses.
- Em casos de recaídas frequentes de infecções por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*, consultar o guia de tratamento de malária do Ministério da Saúde.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Erupção cutânea, prurido.
- Reações de hipersensibilidade tais como urticária e angioedema.
- Náusea, vômito, diarreia.
- Cefaleia.

- Distúrbios visuais.
- Psicose, agitação, mudança de personalidade, convulsão.
- Neuropatia, miopatia.
- Anemia, agranulocitose reversiva, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, supressão de medula óssea.
- Hepatite.
- Queratopatia ou retinopatia.
- Erupção cutânea, prurido, perda e despigmentação dos cabelos, fotossensibilidade.
- Porfíria e psoríase em indivíduos Susceptíveis.
- Toxicidade cardiovascular (em infusão intravenosa rápida ou uso de doses elevadas).
- Bloqueio atrioventricular (pode resultar do uso inapropriado com a automedicação).

Interações de medicamentos ³

- Aurotioglicose: aumento do risco de discrasias sanguíneas.
- Bepridil, cisaprida, gemifloxacino, halofantrina, isoflurano, mesoridazina, pimizida, terfenadina, tioridazina, ziprasidona: aumento no risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). O uso concomitante com cloroquina não é recomendado.
- Ciclosporina: aumento do risco de toxicidade da ciclosporina.
- Cimetidina: aumenta efeitos/toxicidade da cloroquina (agitação, convulsões, parada cardíaca). Monitorar toxicidade da cloroquina e ajustar dose. Recomenda-se substituir por outro antiulceroso, como sucralfato, que tem menor potencial para alterar a farmacocinética da cloroquina.
- Ciprofloxacino: o uso concomitante pode aumentar a excreção urinária de ciprofloxacino.
- Praziquantel: pode ter sua biodisponibilidade reduzida.
- Proguanil: pode haver aumento na ocorrência de lesões bucais.

Orientações aos pacientes ^{1, 4}

- Orientar para evitar exposição excessiva ao sol.
- Orientar para ingerir o fármaco após as refeições para evitar náusea e vômitos.
- Orientar para administrar nova dose imediatamente, em caso de vômito.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter ao abrigo de ar e luz, à temperatura entre 15 e 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Cloroquina na forma de fosfato ou sulfato faz ligação, pH dependente, a diversos materiais utilizados em filtros, membranas e equipamentos médicos, incluindo vidros e vários tipos de plásticos tais como acetato celulose, propionato celulose, polipropileno, PVC e polietileno. Considera-se que a perda não seja significativa para comprometer o tratamento nas doses utilizadas clinicamente, mas pode comprometer estudos laboratoriais.
- Preparo de formulação extemporânea – suspensão pediátrica na concentração de 10 mg/mL a partir de comprimidos de difosfato 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 até 4 semanas, se armazenada sob refrigeração (+ 4 °C) ou 29 °C.

ATENÇÃO: a administração intravenosa deve ser muito lenta para evitar toxicidade cardiovascular. Se o estado do paciente piorar com o tratamento com cloroquina, deve-se suspeitar de resistência.

DIFOSFATO DE PRIMAQUINA

Letícia Figueira Freitas

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: itens 5.4 e 5.6.2.2

Apresentação

- Comprimido de 5 mg e 15 mg.

Indicações ^{1, 2, 4, 8}

- Malária causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* ou malária mista.
- Pneumocistose.

Contraindicações ^{1-4, 8, 30}

- Gravidez. Categoria de risco na gravidez: D (ver Apêndice A).
- Condições que predispoem a agranulocitose ou granulocitopenia (artrite reumatoide ativa, lupus eritematoso sistêmico).
- Deficiência de G6PD.
- Uso concomitante de outro fármaco potencialmente hemolítico ou que induza depressão da medula óssea.
- Crianças com idade abaixo de 6 meses, pelo risco de hemólise e possibilidade de causar hipoplasia ou aplasia medular.
- Hipersensibilidade a primaquina.

Precauções ^{1-4, 30}

- Usar com cuidado no caso de lactação (ver Apêndice B).
- Realizar controle periódico de contagem de células sanguíneas.
- Suspender o tratamento se ocorrer metemoglobinemia ou hemólise.

Esquemas de administração ^{1-4, 8, 30}

Crianças acima de 6 meses de idade

Tratamento das infecções pelo Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale (esquema curto)

- De 6 a 11 meses (5 a 9 kg): 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias, seguido de 2,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 4 dias, combinada a cloroquina 75 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de cloroquina 37,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias.
- De 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, no primeiro dia, seguido de 5 mg, a cada 24 horas, durante mais 6 dias, combinada a cloroquina 150 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de cloroquina 75 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias.
- De 4 a 8 anos (15 a 24 kg): 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 7 dias, combinada a cloroquina 150 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias.
- De 9 a 11 anos (25 a 34 kg): 15 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 7 dias, combinada a cloroquina 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias.

Tratamento das infecções pelo Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale (esquema longo)

- De 6 a 11 meses (5 a 9 kg): 2,5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias, seguido de 1,25 mg, a cada 24 horas, durante mais 11 dias,

combinada a cloroquina 75 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de cloroquina 37,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias.

- De 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, no primeiro dia, seguido de 2,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 13 dias, combinada a cloroquina 150 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de cloroquina 75 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias.
- De 4 a 8 anos (15 a 24 kg): 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 14 dias, combinada a cloroquina 150 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias.
- De 9 a 11 anos (25 a 34 kg): 7,5 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 14 dias, combinada a cloroquina 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias.
- De 12 a 14 anos (35 a 49 kg): 15 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 3 dias, seguido de 7,5 mg, a cada 24 horas, durante mais 11 dias, combinada a cloroquina 450 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de cloroquina 300 mg, a cada 24 horas, por mais 2 dias.

Tratamento de segunda escolha para malária não complicada por Plasmodium falciparum

- de 8 a 10 anos (22 a 29 kg): 15 mg, por via oral, no 6º dia, após tratamento com quinina e doxiciclina.
- de 11 a 14 anos (30 a 49 kg): 30 mg, por via oral, no 6º dia, após tratamento com quinina e doxiciclina.

Tratamento para infecções mistas por Plasmodium falciparum e Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale

- de 6 a 11 meses (5 a 9 kg): 5 mg, por via oral, a cada 24 horas, do 4º ao 6º dia, seguido de 2,5 mg, a cada 24 horas, por mais 4 dias, após os 3 primeiros dias de tratamento com artesunato de sódio + mefloquina.
- de 1 a 3 anos (10 a 14 kg): 10 mg, por via oral, no 4º dia, seguido de 5 mg, a cada 24 horas, por mais 6 dias, após os 3 primeiros dias de tratamento com artesunato de sódio + mefloquina.
- de 4 a 8 anos (15 a 24 kg): 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, do 4º ao 10º dia, após os 3 primeiros dias de tratamento com artesunato de sódio + mefloquina.
- de 9 a 11 anos (25 a 34 kg): 15 mg, por via oral, a cada 24 horas, do 4º ao 10º dia, após os 3 primeiros dias de tratamento com artesunato de sódio + mefloquina.
- de 12 a 14 anos (35 a 49 kg): 30 mg, por via oral, a cada 24 horas, do 4º ao 6º, seguido de 15 mg, a cada 24 horas por mais 4 dias, após os 3 primeiros dias de tratamento com artesunato de sódio + mefloquina.

Adultos e adolescentes

Tratamento das infecções pelo Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale (esquema curto)

- Com 15 anos ou mais (50 kg ou mais): 30 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 7 dias, combinada a cloroquina 600 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de cloroquina 450 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias.

Tratamento das infecções pelo Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale (esquema longo)

- Com 15 anos ou mais (50 kg ou mais): 15 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 14 dias, combinada a cloroquina 600 mg, por via oral, no primeiro dia, seguido de 450 mg, a cada 24 horas, durante mais 2 dias.

Tratamento para malária vivax (terapia com fármaco combinado, cloroquina)

- A partir de 15 anos: 30 mg/dia de primaquina, por via oral, durante 7 dias, iniciado no 1º dia de tratamento com cloroquina.

- Em pacientes com deficiência de G6PD: 0,75 mg/kg semanalmente, durante oito semanas, sob supervisão médica.

Tratamento de segunda escolha para malária falciparum

- A partir de 15 anos (50 kg ou mais): 45 mg, por via oral, no 6º dia, após tratamento com quinina e doxiciclina.

Tratamento para infecções mistas por Plasmodium falciparum e Plasmodium vivax ou Plasmodium ovale

- A partir de 15 anos (50 kg ou mais): 30 mg, por via oral, a cada 24 horas, do 4º ao 10º dia, após os 3 primeiros dias de tratamento com artesunato de sódio + mefloquina.

Tratamento de pneumocistose

- 15 a 30 mg, por via oral, a cada 24 horas, combinada a clindamicina 600 a 900 mg, por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas, ou clindamicina 300 a 450 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas, durante 3 semanas.

Nota

- No tratamento de malária sempre dar preferência ao peso para escolha da dose. Em pacientes acima de 70 kg, consultar o guia de tratamento de malária do Ministério da Saúde para ajuste da dose.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 30}

- Bem absorvida no trato gastrointestinal.
- Biodisponibilidade oral de 96%.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 6 horas.
- Amplamente distribuída para os tecidos.
- Meia-vida de eliminação: 3 a 9,6 horas e 22 a 30 horas (metabólito ativo)
- Metabolismo: hepático (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 ^{1-4, 8, 9}

- Dor abdominal, irritação gástrica, náuseas, vômitos, anorexia.
- Metemoglobinemia, em altas doses; ocorre raramente, maior risco em pacientes com deficiência de metemoglobina NADH redutase
- Anemia hemolítica aguda, especialmente em pacientes com deficiência de G6PD com altas doses.
- Cianose.
- Cefaleia.
- Icterícia.
- Hemoglobinúria (raramente).
- Agranulocitose (raramente, com altas doses), granulocitopenia (raramente), leucopenia (raramente), leucocitose, anemia (raramente).
- Raros: hipertensão, arritmias cardíacas.

Interações de medicamentos ^{1-4, 8, 30}

- Arteméter e lumefantrina: evitar uso concomitante.
- Aurotioglicose: pode haver efeito aditivo na indução de discrasias sanguíneas. O uso concomitante é contraindicado.
- Levometadona: pode haver aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). O uso concomitante é contraindicado.
- Mepacrina: pode haver aumento da concentração plasmática de primaquina, levando a um aumento no risco de toxicidade. Evitar uso concomitante.
- Proguanil: pode haver aumento do efeito e toxicidade da primaquina.
- Sais de alumínio e magnésio podem reduzir o efeito da primaquina.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 8}

- Orientar o paciente ou cuidador, criteriosamente, sobre a forma de fracionamento das doses, tendo em vista as formas farmacêuticas disponíveis.

- Orientar para ingerir o medicamento durante as refeições para evitar ou diminuir a irritação gástrica.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Orientar para interromper o tratamento e procurar uma Unidade de Saúde em caso de fraqueza, palidez e escurecimento pronunciado da urina.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8}

- Armazenar em recipiente bem fechado, protegido da luz, e à temperatura entre 15 e 30 °C.

ATENÇÃO: recomenda-se a execução de teste laboratorial para descartar a hipótese de deficiência de G6PD antes de iniciar o tratamento com primaquina no caso de tratamento para cura radical, não sendo necessário para tratamento gametocitocida em dose única. Interromper imediatamente o tratamento caso a urina fique escura ou ocorra uma diminuição acentuada no nível de hemoglobina ou na contagem de leucócitos. Pacientes grávidas devem fazer o tratamento com cloroquina e aguardar para após o parto o tratamento de cura radical. O regime primaquina + clindamicina é indicado para tratamento alternativo de pneumocistose nos casos de pneumocistose grave, quando a resposta ao sulfametoxazol/trimetoprima é inadequada ou quando é contraindicado ou não tolerado. A hemólise pode aparecer de 2 a 3 dias após a administração de primaquina e continuar de 5 a 7 dias. O grau da hemólise depende da dose e de outros fatores que possam aumentar esse efeito (outros fármacos, doenças no fígado, infecção).

DIGOXINA

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.1

Apresentações

- Comprimido 0,25 mg.
- Elixir 0,05 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 33}

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Taquicardias supraventriculares (particularmente fibrilação atrial).

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade à digoxina.
- Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (exceto quando concomitante a fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca congestiva).
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White, ou outra arritmia associada com vias acessórias de condução.
- Taquicardia ou fibrilação ventricular.
- Bloqueio completo intermitente.
- Bloqueio atrioventricular de segundo grau.

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - enfarte do miocárdio recente, cardioversão elétrica (baixa voltagem), síndrome do nó sinoatrial, doença respiratória grave, pericardite constrictiva crônica, disfunção tireoidiana, hipopotassemia (favorece intoxicação digitalica, o potássio pode ser suplementado ou preservado pela administração de diuréticos poupadores do íon), hipomagnesemia, hipercalcemia e hipóxia.

- insuficiência renal grave e em idosos com deficiência de função renal (ver Apêndice D).
- idosos (calcular e ajustar a dose de acordo com peso de massa magra e função renal).
- lactação.
- Monitoramento sérico do fármaco. A coleta do material deve ser realizada pelo menos 6 horas após a administração da dose; a determinação da concentração plasmática de digoxina é especialmente útil em pacientes com disfunção renal e diminui o risco de intoxicação digitalica de 25% para 2%.
- Neonatos prematuros são especialmente sensíveis ao fármaco. Ajustar 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 ^{1-3, 33}

Crianças

Insuficiência cardíaca, taquicardias supraventriculares (fibrilação atrial)

- Dose de ataque (digitalização rápida): a dose digitalizante deve ser dividida. A dose inicial a ser administrada deve conter metade do total calculada para cada paciente e o restante pode ser dividido a cada 6 ou 8 horas. Para crianças abaixo de 10 anos recomenda-se dividir a dose diária.
- Prematuros: dose digitalizante 0,020 a 0,030 mg/kg, por via oral.
- Neonatos: dose digitalizante 0,025 a 0,035 mg/kg, por via oral.
- De 1 a 24 meses de idade: dose digitalizante 0,035 a 0,060 mg/kg, por via oral.
- De 2 a 5 anos de idade: dose digitalizante 0,030 a 0,040 mg/kg, por via oral.
- De 5 a 10 anos de idade: dose digitalizante 0,020 a 0,035 mg/kg, por via oral.
- Acima de 10 anos de idade: dose digitalizante 0,010 a 0,015 mg/kg, por via oral.
- Dose de manutenção: corresponde a 20% a 30% da dose de digitalização para prematuros e 25% a 35% da dose de digitalização para os demais pacientes pediátricos, via oral, seguindo o mesmo esquema de administração.

Adultos

Insuficiência cardíaca

- Digitalização rápida: em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e ritmo normal, a dose total baseada na projeção do pico de digoxina é de 8 a 12 microgramas/kg. Aproximadamente metade é administrada como primeira dose e o restante em intervalos de 6 a 8 horas, monitorando a resposta clínica antes de cada dose subsequente.
- Dose de manutenção: 0,125 a 0,500 mg, por via oral, a cada 24 horas. A dose pode ser aumentada a cada duas semanas com base na resposta clínica.

Taquicardias supraventriculares

- Digitalização rápida: 0,750 a 1,500 mg, por via oral, nas primeiras 24 horas, em doses divididas.
- Dose de manutenção: 0,125 a 0,250 mg, por via oral, a cada 24 horas, determinada pela frequência cardíaca em repouso, que não deve cair abaixo de 60 batimentos por minuto.

Nota: A dose deve ser ajustada para a menor dose que produz controle adequado do ritmo ventricular sem provocar efeitos adversos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Biodisponibilidade oral: 60% a 80% (comprimidos); 70% a 85% (elixir). Pode ser reduzida na presença de alimento, administrar o fármaco em jejum ou 1 hora antes ou 2 horas após a alimentação.

- Resposta inicial após a administração oral: 30 minutos a 1 hora e a resposta máxima entre 2 a 6 horas.
- Metabolismo hepático (16%), não dependente do citocromo P450.
- Na ausência de dose de ataque, ocorre equilíbrio entre o administrado e o excretado (platô) em torno do sexto dia (quarta meia-vida). Níveis plasmáticos terapêuticos: 0,5 a 2 nanogramas/mL. Manter os níveis séricos abaixo de 1,2 nanogramas/mL. Concentrações entre 0,5 e 0,8 nanogramas/mL associam-se a menor taxa de mortalidade.
- Excreção: predominantemente renal (57% a 80%), na forma ativa, por filtração glomerular e secreção tubular.
- 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.
- O fármaco é removido por hemodiálise, diálise peritoneal, hemoperfusão e hemofiltração, porém somente em pequena quantidade.

Efeitos adversos ^{1-4, 33}

- Arritmias, alteração na condução.
- Diarreia (3,2%), náusea (3,2%), vômito (1,6%), anorexia ou perda de apetite, dor abdominal.
- Tontura (4,9%), cefaleia (3,2%), fadiga e neuralgia, distúrbios psiquiátricos e cromatopsia.
- Visão borrada ou amarela.
- Exantema, eosinofilia.
- Hipopotassemia, hipomagnesemia.

Interações de medicamentos ^{1-4, 33}

- Acarbose, alimentos, antiácidos, colestiramina, metoclopramida, neomicina, rifampicina, sulfassalazina: podem diminuir o efeito da digoxina. Ajustar a dose da digoxina e monitorar para sinais e sintomas específicos.
- Alprazolam, amiodarona, antifúngicos azólicos (itraconazol), atorvastatina, betabloqueadores, cálcio, captopril, cloroquina/hidroxicloroquina, ciclosporina, dexametasona, diltiazem, diuréticos poupadores de potássio (espironolactona), diuréticos tiazídicos, furosemida, fluoxetina, gentamicina, inibidores de protease, indometacina, macrolídeos (azitromicina, eritromicina), nifedipino, omeprazol, pancurônio, prazosina, quinina/quinidina, tetraciclina, tramadol, trimetoprima, verapamil: podem aumentar o efeito da digoxina (risco de intoxicação). Ajustar a dose da digoxina, monitorar potássio, eletrocardiograma e sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para utilizar com estômago vazio, mas se houver desconforto gástrico usar com alimento.
- 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.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se o horário da próxima dose for a menos de 12 horas, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas. Se esquecer por dois dias contatar o médico.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura entre 15 a 30 °C.
- Armazenar protegido da luz, ar e congelamento.

ATENÇÃO: digoxina apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isso é necessária uma pesquisa específica quanto a este aspecto antes de introduzir ou descontinuar a digoxina ou outro medicamento no esquema do paciente. Idosos podem apresentar intoxicação digitalica em função do decréscimo da função renal e redução da massa muscular.

DINITRATO DE ISOSSORBIDA

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.3

Apresentação

- Comprimido sublingual 5 mg.

Indicação ¹⁻⁴

- Crise de dor anginosa.

Contraindicações ^{1-4, 33}

- Hipersensibilidade a isossorbida e nitratos orgânicos.
- Uso concomitante de sildenafila e correlatos.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Anemia grave.
- Trauma craniano, hemorragia cerebral, pressão intracraniana aumentada.

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipotensão, hipovolemia, aumento da pressão intraocular e intracraniana, hipermotilidade gástrica, enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica.
 - lactação.
 - uso constante (produz tolerância ao fármaco).
 - nefropatia (ver apêndice D)
- Monitorar atividade do fármaco (sensação de queimação na região bucal em contato com o fármaco).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 3, 4, 33}

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, podendo repetir em intervalos de 5 a 10 minutos, sem ultrapassar o máximo de 3 doses em 15 a 30 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Absorção imediata após administração sublingual
- Biodisponibilidade 59%
- Início da ação: 2 a 10 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 15 a 45 minutos.
- Duração de efeito: 1 a 2 horas.
- Metabolismo hepático, metabólitos ativos (mononitratos).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 4 horas.
- Excreção: renal (80 a 90%) e fecal.
- Não dialisável.

Efeitos adversos ^{1-4, 33}

- Hipotensão postural, tontura, taquicardia reflexa, rubor, edema periférico.
- Cefaleia (pode desaparecer com a continuidade do tratamento).
- Náusea, vômito, xerostomia.

- Visão borrada, suor frio.

Interações de medicamentos ^{3, 4, 33}

- Contraindicado o uso concomitante com sildenafila e correlatos, pelo risco de potencialização dos efeitos hipotensores.
- Álcool aumenta o efeito hipotensor.

Orientações aos pacientes ³

- 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. Se a dor persistir, repetir a dose a cada 5 minutos por mais 2 vezes; se a dor não passar chamar o médico.
- 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.
- Ensinar que o comprimido sublingual não pode ser triturado nem ingerido.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter à temperatura de 15 a 30 °C, protegido de calor e umidade.

DIPIRONA SÓDICA

Aline Lins Camargo

Na Rename 2010: item 2.1

Apresentações

- Solução injetável 500 mg/mL.

Indicações ^{3, 4, 16, 17, 58}

- Dor e febre.

Contraindicações ^{3, 58}

- Discrasias sanguíneas.
- Supressão da medula óssea.
- Hipersensibilidade à dipirona sódica.
- Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não-esteroides.
- Crianças com menos de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardíaca, incluindo hipertensão agravada por retenção de líquidos e edema, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, história de úlceras, sangramento e perfuração gastrointestinal, infecção pré-existente e porfiria.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - gravidez (ver Apêndice A).
 - lactação (ver apêndice B).
- Administrar pelo período mais curto possível.

Esquemas de administração ^{3, 17, 58, 60}

Crianças

Dor de leve a moderada e febre

Peso	Dose via parenteral intramuscular ou intravenosa
5 – 8 kg	50 mg intramuscular apenas
9-15 kg	100 mg
16-23 kg	150 mg

Peso	Dose via parenteral intramuscular ou intravenosa
24-30 kg	200 mg
31-45 kg	250 mg
46-53 kg	400 mg
	Pode ser repetida em 6 a 8 horas se necessário

Adultos

Dor de leve a moderada e febre

- Dose de 0,5 a 1 g, por via subcutânea, intramuscular, ou intravenosa, a cada 6 a 8 horas, até o máximo de 3 a 4 g/dia.

Nota: 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 relevantes ^{3, 58}

- Meia-vida de eliminação: 2 a 5 horas.
- Metabolismo: intestinal e hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{3, 4, 58-60}

- Hipotensão, vasculite.
- Exantema, urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell e síndrome de Stevens-Johnson.
- Diaforese.
- Porfíria intermitente aguda.
- Náuseas, vômitos, irritação gástrica, xerostomia, hepatite.
- Agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia.
- Anafilaxia, broncoespasmo, alveolite, pneumonite.
- Sonolência, cansaço, cefaleia.
- Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial aguda.

Interações de medicamentos ³

- Cetorolaco: pode resultar em aumento dos efeitos adversos gastrintestinais (úlceras pépticas, sangramento e perfuração gastrintestinal). Uso concomitante é contraindicado.
- Ciclosporina: aumento do risco de toxicidade da ciclosporina (nefrotoxicidade, colestase, parestesias). Monitorar concentrações de ciclosporina e ajustar sua dose, quando necessário. Também monitorar pacientes quanto à função renal e também para sinais e sintomas de toxicidade por ciclosporina.
- Clopidogrel e heparinas de baixo peso molecular: pode haver aumento do risco de sangramento. Devem ser coadministrados com cautela. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hemorragia.
- Inibidores da recaptação de serotonina: pode haver aumento do risco de sangramento. Devem ser coadministrados com cautela. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hemorragia.
- Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona): redução do efeito diurético, hiperpotassemia e possível nefrotoxicidade. Quando usados concomitantemente, monitorar pressão arterial, mudanças de peso, volume de urina, níveis de potássio e creatinina.
- Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) e de alça (furosemida): pode haver redução do efeito diurético e anti-hipertensivo. Monitorar pressão arterial e peso, também observar pacientes quanto a sinais de insuficiência renal.
- Lítio: aumento do risco de toxicidade do lítio, cuja concentração deve ser monitorada. Pode ser necessário reduzir a dose de lítio.

- Metotrexato: aumento do risco de toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, ulcerações em mucosa, nefrotoxicidade). Monitorar pacientes cuidadosamente para sinais de toxicidade, especialmente mielossupressão e toxicidade gastrointestinal.
- Sulfonilureias (clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida): aumento do risco de hipoglicemia. Pacientes devem ser monitorados para hipoglicemia. Quando anti-inflamatórios são introduzidos na terapia, pode ser necessária redução da dose da sulfonilureia.
- Tacrolimo: pode resultar em insuficiência renal aguda. Uso concomitante deve ser evitado, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Se usado concomitantemente, monitorar creatinina e volume de urina.

Orientações aos pacientes ^{3, 58}

- Alertar sobre a necessidade de informar imediatamente ao médico a presença dos seguintes sintomas: lesões inflamatórias nas mucosas – como orofaríngea, anorretal ou genital – febre, sangramentos.

Aspectos farmacêuticos ⁵⁸

- Solução injetável deve ser armazenada em sua embalagem original e protegida da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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.

DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA

Paulo Sérgio Dourado Arrais

Na Rename 2010: 3.2, 4, 17.1, 17.3

Apresentações

- Pó, solução inalante ou aerossol 50, 200 e/ou 250 microgramas/dose.
- Aerossol nasal 50 microgramas (equivalente a 42 microgramas de beclometasona/dose).

Indicações ^{1-4, 8}

- Asma leve persistente, moderada ou grave sem controle adequado com beta-agonista inalante de curta duração (inalante).
- Rinite alérgica moderada a grave (aerossol nasal).
- Rinite não alérgica (aerossol nasal).

Contraindicações ^{1, 3, 8, 9}

- Hipersensibilidade à beclometasona ou a qualquer componente do produto.

Precauções ^{1-4, 8, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - disfunção hepática (ver Apêndice C).
 - lactação.
 - glaucoma, hipotireoidismo, osteoporose, cirrose.
 - infecções virais (varicela, sarampo, herpes simples ocular), fúngicas (candidíase) e bacterianas (risco de exacerbação da infecção).
 - tuberculose, ativa ou latente (risco de exacerbação ou reativação).

- trauma, cirurgia, infecção ou estresse (resposta suprarrenal inadequada devido à absorção sistêmica).
- crianças (pode ocorrer redução na velocidade de crescimento, especialmente em uso prolongado ou em dose alta; monitorar).
- testes de glicose sérica ou urinária (resultados podem ser alterados).

Cuidados específicos para a via inalante:

- asma aguda (risco de broncoespasmo paradoxal com aerossol).
- mudança de via de administração – sistêmica para inalante (risco de insuficiência suprarrenal).

Cuidados específicos para a via nasal:

- mudança de via de administração – sistêmica para nasal (pode ocorrer exacerbação dos sintomas).
- cirurgia nasal (aguardar cicatrização).
- crianças com menos de 6 anos não devem receber aerossol nasal.
- suspender o medicamento se não houver resposta clínica em 3 semanas.
- crianças cujas mães utilizaram doses substanciais de beclometasona durante a gravidez devem ser monitoradas no pós-parto para sinais de hipoadrenalismo.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-3, 8, 36}

Crianças

Asma

- Dose baixa (menores de 12 anos): 100 a 200 microgramas, por via inalatória, a cada 12 horas.
- Dose média/alta (de 5 a 12 anos): 200 a 400 microgramas, por via inalatória, a cada 12 horas.

Rinite alérgica moderada e grave e rinite não alérgica

- Maiores de 6 anos: 100 microgramas (2 jatos) em cada narina, a cada 12 horas. Após melhora dos sintomas reduzir a dose para 50 microgramas (1 jato) em cada narina, a cada 12 horas.

Adultos

Asma

- Dose baixa: 100 a 400 microgramas, por via inalatória, a cada 12 horas.
- Dose média/alta: 400 a 1000 microgramas, por via inalatória, a cada 12 horas.

Rinite alérgica moderada e grave e rinite não alérgica

- 100 microgramas (2 jatos) em cada narina, a cada 12 horas. Após melhora dos sintomas reduzir a dose para 50 microgramas (1 jato) em cada narina, a cada 12 horas.

Técnica de administração na asma

- É necessária a demonstração da técnica de uso ao paciente ou cuidador.
- 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, por via oral, 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 ^{3, 9}

- 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.

- Início do efeito na asma: 1 a 4 semanas; na rinossinusite: alguns dias.
- Pico da resposta: 2 semanas.
- Meia-vida de eliminação: 3 horas.
- Excreção: renal

Efeitos adversos ^{1 – 4, 8, 9}

- Candidíase orofaríngea; tosse e rouquidão (usualmente em altas doses).
- Supressão suprarrenal (com uso de altas doses).
- Broncoespasmo paradoxal com uso inalante (pode requerer interrupção e terapia alternativa) (raro).
- Urticária, erupções cutâneas, angioedema, exantema, reação anafilática e anafilatoide.
- Ansiedade, distúrbios do sono, mudanças comportamentais (muito raro), cefaleia.
- Irritação e sensação de queimadura na mucosa; perfuração do septo nasal; rinorreia, congestão nasal, epistaxe.
- Redução na velocidade do crescimento em crianças.
- Perda do olfato ou paladar, catarata, glaucoma.

Interações de medicamentos ⁹

- É incomum a ocorrência de interações de medicamentos significantes com as doses usuais de corticosteroides inalados ou de aplicação nasal, quando a técnica de aplicação é correta. Entretanto, caso o fármaco seja utilizado em altas doses e por um longo período, ou em caso de técnica de aplicação inadequada, algumas das interações observadas com corticosteroides sistêmicos podem ocorrer.

Orientações ao paciente ^{1, 3, 8, 9}

- Orientar o paciente quanto à utilização correta de aerossol e dos espaçadores.
- Agitar antes de usar.
- Alertar que o enxágue bucal após administração e o uso de espaçador reduzem o risco de candidíase oral, rouquidão e disfonia. Não engolir a água do enxágue.
- 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 ^{3, 8, 9}

- Armazenar as formas aerossol a temperaturas entre 15 e 30 °C. Há risco de explosão do frasco aerossol quando exposto a temperaturas acima de 50 °C.
- Armazenar as cápsulas com o pó à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Manter em frascos bem fechados e proteger da umidade. O frasco deve ser aberto e a cápsula inserida no dispensador somente no momento do uso.

DISPOSITIVO INTRAUTERINO MODELO T

Paula Pimenta de Souza

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 22

Apresentação

- Dispositivo intrauterino (DIU) plástico com cobre modelo T 380 mm².

Indicação ^{1, 8-56}

- Contracepção, preferentemente em mulheres multíparas e com parceiro constante; mas pode ser eventual alternativa em nulíparas.

Contraindicações ²

- Anemia grave.
- Infecção sexualmente transmissível recente, caso não tenha sido completamente investigada e tratada.
- Sangramento uterino de causa desconhecida.
- Cavidade uterina pequena e má-formação uterina congênita.
- Cervicite aguda.
- Neoplasias malignas de colo ou corpo uterino.
- Doença trofoblástica ativa.
- Doença inflamatória pélvica e tuberculose pélvica.
- Imunossupressão.
- Alergia a cobre, doença de Wilson e diatermia.
- Coagulopatias.
- Até quatro semanas após parto.
- Infecção puerperal.
- Pós-aborto séptico.

Precauções ^{1, 2, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - nulíparas (maior risco de expulsão do DIU e de desenvolvimento de inflamação pélvica).
 - história de hipermenorreia, endometriose, dismenorreia grave, diabetes, epilepsia, problemas de fertilidade, câncer de ovário, doença valvar cardíaca e endocardite bacteriana (profilaxia antimicrobiana deve ser feita no momento da inserção).
 - uso de terapia anticoagulante.
 - infecção ginecológica, especialmente por clamídia e gonorreia, e de gravidez (verificar antes da inserção do DIU; caso ocorra gravidez durante o uso do DIU o mesmo deve ser removido nos primeiros 3 meses e a possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada).
 - desenvolvimento de doença inflamatória pélvica com o uso do DIU (risco de infertilidade).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Após remoção, geralmente é rápido o retorno à fertilidade.
- Deve ser feito exame ginecológico entre seis e oito semanas após a inserção e depois anualmente.
- O DIU não deve ser removido no meio do ciclo a não ser que outro método contraceptivo tenha sido usado nos últimos 7 dias.

Esquemas de administração

- 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, preferentemente até o quinto dia do ciclo, pois 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 reinserção 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 inicial, desde que os fios estejam visíveis (se não estiverem, avaliar risco *versus* benefício da remoção guiada por ultrassonografia); doença inflamatória pélvica ativa; expulsão parcial; sangramento excessivo; vencimento do período de vida útil de 10 anos.

Efeitos adversos ^{1, 2, 8, 9}

- Perfuração, deslocamento e expulsão uterina ou cervical.
- Infecção pélvica pode ser exacerbada. Considerar a existência de inflamação pélvica aguda em caso de dor pélvica ou abdominal contínua, especialmente nos primeiros 20 dias após a inserção do DIU.
- Hipermenorreia, dismenorreia e reação alérgica.
- Na inserção do DIU: dor e sangramento, podendo ocorrer ocasionalmente convulsão epilética, ataque vasovagal, síncope e bradicardia.
- Deficiência de ferro.
- Gravidez ectópica (0,2%).

Orientações às pacientes ²

- Orientar para a realização do autoexame vaginal após a menstruação para constatar a presença do fio do DIU.
- Orientar a paciente a buscar um médico em caso de dor pélvica contínua nos primeiros 20 dias após a inserção do DIU e depois anualmente.
- Esclarecer que o DIU não protege contra doenças sexualmente transmissíveis e, portanto, recomenda-se que o parceiro faça uso do preservativo masculino.

Aspectos farmacêuticos ²

- Houve importante evolução na tecnologia inicial dos dispositivos intrauterinos, 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 preferentemente 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.

DOBUTAMINA (ver CLORIDRATO DE DOBUTAMINA)

DOCETAXEL

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 6.1.3

Apresentação:

- Solução injetável 20 mg e 80 mg.

Indicações ²⁻⁴

- Câncer de mama local avançado ou metastático, após falha em quimioterapia prévia.

- Câncer de mama nódulo-positivo operável.
- Câncer de próstata metastático.
- Câncer gástrico.
- Câncer de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado.
- Carcinoma pulmonar de não-pequenas células local avançado ou metastático.
- Carcinoma pulmonar de não-pequenas células, não operável, local avançado ou metastático (terapia de primeira linha em combinação com cisplatina).
- Câncer de ovário.

Contraindicações ³

- Contagem de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³.
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Hipersensibilidade prévia ao docetaxel ou a outro componente da formulação, como o polissorbato 80.

Precauções ^{2,3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - lactação (ver Apêndice B).
 - extravasamento (toxicidade cutânea; podem ocorrer hiperemia, inchaço, dor e descamação no local).
 - retenção grave de líquidos.
 - doses altas, a partir de 100 mg/m² (aumentam a incidência de mortalidade relacionada aos efeitos tóxicos do tratamento; a ocorrência de efeitos hematológicos, reações febris infecciosas e mortes sépticas está relacionada à dose empregada).
 - pacientes com carcinoma de pulmão de não-pequenas células, que receberam tratamento prévio com produtos de platina (têm maior risco de toxicidade hematológica, infecções, e morte por intoxicação com doses a partir de 100 mg/m²).
 - uso em associação com antraciclinas e/ou ciclofosfamida (pode acarretar leucemia mieloide aguda).
 - uso em associação com cisplatina e fluoruracila (pode levar a neutropenia febril e/ou infecciosa).
 - ocorrência de efeitos tóxicos, especialmente quando o docetaxel é empregado em associação com cisplatina, fluoruracila e capecitabina (pode ser necessário ajustar a dose do docetaxel e/ou do outro fármaco associado).
 - idosos (maior risco de efeitos adversos).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático, exantema ou eritema, hipotensão e/ou broncoespasmo, mesmo com pré-medicação protetora.
- Pode ocorrer astenia grave.
- Pode ocorrer exacerbação de efusão pré-existente.
- Podem ocorrer sintomas neurossensoriais graves, como parestesia, disestesia e dor.

Esquema de administração ^{5,6}

Crianças

- Segurança e eficácia do uso de docetaxel em pacientes pediátricos (menores de 16 anos) não foram estabelecidas.

Adultos

- Câncer de mama local avançado ou metastático: (após falha de quimioterapia prévia) docetaxel 60 a 100 mg/m², por infusão intravenosa, por 1 hora a cada 3 semanas; dexametasona 8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3 dias, começando 1 dia antes da administração de docetaxel.

- Câncer de mama nodo-positivo operável: (tratamento adjuvante), docetaxel 75 mg/m², por via intravenosa, 1 hora antes de doxorubicina 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, e ciclofosfamida 500 mg/m²/dia, por via intravenosa. Repetir a cada 3 semanas por 6 ciclos. Administrar dexametasona 8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3 dias, começando 1 dia antes da administração de docetaxel.
 - Câncer de próstata metastático (refratário a hormônio): docetaxel 75 mg/m², por infusão intravenosa, por 1 hora a cada 3 semanas, seguido por uso contínuo de prednisona 5 mg, por via oral, a cada 12 horas. Administrar dexametasona 8 mg, por via oral, em 12 horas, 3 horas, e 1 hora antes da administração de docetaxel; 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, por infusão intravenosa, por 1 hora no dia 2. Repetir o regime na semana seguinte.
 - Câncer gástrico: docetaxel 75 mg/m², por infusão intravenosa, por 1 hora, seguido por cisplatina 75 mg/m², por infusão intravenosa, por 1 a 3 horas, ambos somente no dia 1; seguidos por fluoruracila 750 mg/m²/dia, por infusão intravenosa, por 24 horas por 5 dias (do dia 2 ao 6). Repetir a cada 3 semanas. Administrar dexametasona 8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3 dias, começando 1 dia antes da administração de docetaxel.
 - Câncer localizado avançado de células escamosas de cabeça e pescoço (não-operável): docetaxel 75 mg/m², por infusão intravenosa, por 1 hora, seguido de cisplatina 75 mg/m², por infusão intravenosa, por 1 hora, ambos somente no dia 1; seguidos por fluoruracila 750 mg/m²/dia, por infusão intravenosa, por 24 horas por 5 dias (do dia 2 ao 6). Repetir a cada 3 semanas por 4 ciclos. Administrar dexametasona 8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3 dias, começando 1 dia antes da administração de docetaxel.
 - Carcinoma pulmonar de não-pequenas células localizado avançado ou metastático: (regime combinado) docetaxel 75 mg/m²/dia, por infusão intravenosa, por 1 hora, seguido por cisplatina 75 mg/m²/dia, por infusão intravenosa, por 30 a 60 minutos, a cada 3 semanas. Ou (monoterapia após falha de regime prévio contendo platina) docetaxel 75 mg/m², por infusão intravenosa, por 1 hora a cada 3 semanas. Nos dois casos administrar dexametasona 8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3 dias, começando 1 dia antes da administração de docetaxel.
 - Câncer de ovário: docetaxel 75 mg/m²/dia, por infusão intravenosa, por 1 hora, seguido por carboplatina AUC* de 5, por infusão intravenosa, por 1 hora. Repetir a cada 3 semanas por 6 ciclos. Administrar dexametasona 8 mg, por via oral, a cada 12 horas por 3 dias, começando 1 dia antes da administração de docetaxel.
- * Ver monografia da carboplatina
- Carcinoma pulmonar de não-pequenas células localizado avançado ou metastático, terapia de primeira linha em combinação com cisplatina: 75 mg/m², por via intravenosa, durante 1 hora seguido de cisplatina 75 mg/m², por via intravenosa, durante 30-60 minutos a cada 3 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- É extensivamente metabolizado pelo fígado pela isoenzima CYP3A.
- É excretado preferentemente nas fezes (75 a 80%), e cerca de 6% renal; a meia-vida de eliminação é cerca de 11 horas.
- A meia-vida de eliminação terminal é de cerca de 11 horas.

Efeitos adversos ³

- Edema (47 a 64%), vasodilatação (27%).
- Alopecia (56 a 100%); eritema grave das extremidades, esclerodermia tardia, anormalidades nas unhas, dano cuticular, pruridos, exantema.

- Diarreia (40%), náuseas (40%), estomatites (41 a 51%), vômitos (22%), colite.
- Anemia (90%), leucopenia (95%), neutropenia (98%), neutropenia febril (12%), trombocitopenia (8%).
- Astenia (61 a 66%), neuropatia (parestesia, dor e disestesia).
- Febre de origem desconhecida (31 a 35%).
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; anafilaxia (raro).
- Hepatotoxicidade.
- Doenças infecciosas.
- Arritmias (7%), hipotensão (2%), insuficiência cardíaca congestiva (1%).
- Amenorreia (61,7%).
- **Observação:** Em parte, os efeitos adversos ao docetaxel ocorrem quando são administradas doses de 100 mg/m² a cada 3 semanas.

Interações de medicamentos ³

- Cetoconazol, ciclosporina, eritromicina, itraconazol, ritonavir, troleandomicina: aumento do risco de toxicidade (anemia, leucopenia, trombocitopenia, febre, diarreia). Monitorar o paciente cuidadosamente para a toxicidade do docetaxel.
- Cisplatina: pode resultar no aumento do risco de neuropatias. Monitorar o paciente para neuropatias periféricas.
- Dalfopristina e quinupristina: pode resultar no aumento do risco de toxicidade pelo docetaxel (anemia, neutropenia e neuropatias). Se o uso concomitante for necessário, ajustar a dose ou suspender temporariamente o docetaxel.
- Doxorrubicina: pode resultar em icterícia colestásica e colite pseudomembranosa. Usar a associação com extrema cautela.
- Talidomida: pode resultar no aumento do risco de tromboembolia venosa. Monitorar o paciente para sinais de tromboembolia venosa.
- Vacinas com vírus vivos, inclusive vacina oral de rotavírus humano (VORH): o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina com vírus vivos. Pacientes recebendo citostáticos não devem receber esse tipo de vacina. A vacinação é permitida após decorridos três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 9}

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar: história prévia de hipersensibilidade ao docetaxel e produtos contendo polissorbitato 80, gravidez e lactação, doenças hepáticas, problemas auditivos, problemas pulmonares, infecções.
- Utilizar métodos contraceptivos efetivos enquanto usar tioguanina. Em casos da ocorrência de gravidez, informar o médico.
- Evite vacinas ao menos que aprovadas pelo médico.
- Evite o uso de bebidas alcoólicas. Pacientes com história de alcoolismo têm maior predisposição para danos neuromusculares pelo docetaxel.
- Fale com o médico se ocorrer sangramento incomum.
- Cuidado ao escovar os dentes, passar fio dental ou palito de dentes.
- Não toque os olhos ou o interior do nariz ao menos que esteja com as mãos limpas.
- Cuidado para não se cortar com barbeador ou cortador de unhas.
- Evite esportes de contato ou outras situações as quais pode ocorrer sangramento ou lesão.
- Evitar pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido vacinas com vacina de poliovírus oral.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar os frascos de docetaxel a temperaturas de 2 a 25 °C, proteger da luz. O congelamento não afeta o produto.

- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O preparo das soluções de docetaxel pode exigir 2 diluições. Partindo da solução estoque diluir (com o diluente fornecido pelo produtor) para uma concentração de 10 mg/mL. Utilizar a técnica de agitação por inversão para homogeneizar a mistura. Esta solução permanece estável por 8 horas.
- Após a primeira diluição, solubilizar 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.
- Docetaxel é incompatível quando misturado a anfotericina B, cloridrato de idarrubicina, succinato sódico de metilprednisolona, cloridrato de nalbufina, dantroleno sódico, fenitoína sódica, cloridrato de doxorubicina lipossomal. Considerando que os estudos de estabilidade e compatibilidade do docetaxel são limitados, é recomendável que as soluções deste fármaco devam ser administradas isoladamente.
- 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, e bolsas de polipropileno ou poliolefinas, seringas e equipos de polipropileno.

ATENÇÃO: a incidência de mortalidade relacionada ao tratamento com docetaxel aumenta nos pacientes com disfunção hepática; em pacientes recebendo altas doses monitorar a ocorrência de neutropenia durante o tratamento com docetaxel, se a contagem de neutrófilos for inferior a 1500 células/mm³, o fármaco deve ser descontinuado até que a contagem retorne ao normal; reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, podem ocorrer mesmo com o tratamento adjuvante com corticosteroides, requerendo descontinuação imediata de docetaxel e instituição de terapia de resgate. Desta forma, está contraindicado o uso de docetaxel em pacientes com história prévia de hipersensibilidade ao produto ou ao polissorbato 80.

DOPAMINA (ver CLORIDRATO DE DOPAMINA)

DOXICICLINA (ver CLORIDRATO DE DOXICICLINA)

DOXORRUBICINA (ver CLORIDRATO DE DOXORRUBICINA)

EFAVIRENZ

Beatriz Garcia Mendes

Na Rename 2010: item 5.5.2.2

Apresentações

- Comprimido 600 mg
- Solução oral 30 mg/mL

Indicação ^{1, 2}

- Tratamento de infecção por HIV, em combinação com outros antirretrovirais.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Uso concomitante com ergotamina e análogos (ex.: di-hidroergotamina), bepridil, midazolam, pimizida, triazolam ou erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*).
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Porfiria aguda.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hepatite B ou C crônicas.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal grave (evitar o uso ou ter muito cuidado durante o tratamento).
 - idosos e pacientes com doenças psiquiátricas (aumento do risco de desenvolvimento de depressão, psicose, ideias suicidas e convulsões).
- Exantema (suspender o tratamento em casos graves ou acompanhados de vesículas, descamação, envolvimento das mucosas ou febre.)
- Monitorar enzimas hepáticas, lipidemia e glicemia.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 57, 61}

Crianças acima de 3 anos

- 10 a 14 kg – dose 270 mg/dia, por via oral.
- 15 a 19 kg – dose 300 mg/dia, por via oral.
- 20 a 24 kg – dose 360 mg/dia, por via oral.
- 25 a 32,4 kg – dose 450 mg/dia, por via oral.
- 32,5 a 40 kg – dose 510 mg/dia, por via oral.

Adultos e crianças acima de 40 kg

- Dose de 600 a 720 mg/dia, por via oral.
- **Nota:** efavirenz é administrado em associação com outros antirretrovirais; administrar preferentemente à noite, durante as primeiras 2 a 4 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 3, 4}

- A biodisponibilidade da solução oral do efavirenz é menor do que na forma de cápsulas e comprimidos.
- Absorção aumentada após a ingestão de refeição com alto teor de gordura.
- Pico de concentração plasmática: 3 a 5 horas. A estabilidade da concentração plasmática é alcançada em 6 ou 7 dias após múltiplas doses.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (14% a 34%) e fecal (16% a 61%).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Exantema (5 a 46%), incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme, prurido (até 9%), fotossensibilidade.
- Ansiedade, depressão (até 5%), tontura (2 a 16%), fadiga, amnésia, distúrbios do sono, cefaleia (2 a 11%), agitação, euforia, dificuldade de concentração, psicose, mania, tendência suicida (0,7%), alucinação, ataxia, convulsões, visão embaçada (3 a 5%).
- Anormalidades metabólicas, tais como hipertrigliceridemia (6 a 11%), hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlactatemia e lipodistrofia.
- Dor abdominal, diarreia (3 a 39%), náusea (2 a 10%), vômitos, pancreatite, hepatite, insuficiência hepática, aumento das enzimas hepáticas (especialmente em pacientes portadores de hepatite B e C): ALT (2 a 8%), AST (5 a 8%), Gama-GT (2 a 8%).
- Ginecomastia.
- Síndrome de reconstituição imune.

Interações de medicamentos ¹⁻⁴

- Derivados da ergotamina (ex.: di-hidroergotamina): aumento do risco de toxicidade. O uso concomitante é contraindicado.
- Alimentos: efavirenz pode ter sua concentração plasmática aumentada, aumentando a frequência de efeitos adversos. Administrar efavirenz com o estômago vazio.
- Bepridil: pode aumentar o risco de arritmias cardíacas. O uso concomitante é contraindicado.
- Carbamazepina: diminuição das concentrações plasmáticas do efavirenz e/ou da carbamazepina. Considerar o uso de um anticonvulsivante alternativo, uma vez que não estão disponíveis recomendações de ajuste de dose.
- Claritromicina: redução da concentração plasmática da claritromicina e aumento do risco de exantema. Recomenda-se o uso de antibiótico macrolídeo alternativo, como a azitromicina.
- Contraceptivos orais: a eficácia de contraceptivos orais contendo estrógenos pode ser reduzida.
- Darunavir: pode resultar na diminuição da concentração plasmática do darunavir e no aumento da concentração do efavirenz.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): o uso concomitante pode resultar em concentrações diminuídas de efavirenz, com risco aumentado de resistência viral e falha do tratamento. O uso concomitante é contraindicado.
- Fosamprenavir: diminuição da concentração plasmática do metabólito ativo. O uso concomitante de efavirenz com fosamprenavir/ritonavir pode ser considerado apenas se a dose de ritonavir é aumentada.
- Itraconazol: pode ocorrer significativa redução da concentração plasmática do itraconazol e de seu metabólito ativo. Um antifúngico alternativo deve ser considerado, uma vez que não estão disponíveis recomendações de ajuste de dose para o itraconazol.
- Metadona: potencial aumento de sintomas de abstinência aos opioides (insônia, dor, náusea, sudorese, ansiedade). Pode ser necessário aumentar dose de metadona para aliviar os sintomas.
- Midazolam: pode aumentar o risco toxicidade deste fármaco. O uso concomitante com efavirenz é contraindicado.
- Pimozida: pode aumentar o risco de arritmias cardíacas. O uso concomitante é contraindicado.
- Rifabutina: pode haver diminuição da concentração plasmática da rifabutina. O uso concomitante pode ser considerado apenas se a dose diária da rifabutina é aumentada em 50%.
- Rifampicina: reduz a concentração plasmática do efavirenz. Em caso da associação com rifampicina aumentar a dose do efavirenz para 800 mg/dia em pacientes com peso superior a 60 kg.
- Ritonavir: a coadministração pode resultar no aumento da concentração plasmática do efavirenz e ritonavir, aumentando seus efeitos adversos e as alterações laboratoriais. É recomendado monitorar as enzimas hepáticas.
- Saquinavir: pode ocorrer diminuição das concentrações plasmáticas do saquinavir e efavirenz. Saquinavir não deve ser utilizado como único inibidor da protease em associação com efavirenz.
- Suco de pomelo ou toranja (*grapefruit*): o metabolismo do efavirenz pode ser inibido, aumentando sua concentração plasmática.
- Voriconazol: diminuição significativa na concentração plasmática do voriconazol e aumento da concentração do efavirenz. Para o uso concomitante deve-se aumentar a dose do voriconazol para 400 mg, a cada 12 horas, e diminuir a dose de efavirenz para 300 mg a cada 24 horas.

Orientações aos pacientes ^{2, 3}

- Orientar para ingerir o medicamento à noite, com o estômago vazio.
- Alertar para não ingerir bebidas alcoólicas.
- Orientar para evitar alimentos ricos em gordura.
- Alertar os pacientes de que os comprimidos não devem ser partidos.
- Pacientes ou seus cuidadores devem ser orientados a procurar o serviço médico se ocorrerem sintomas como depressão grave, psicose ou tendência suicida, distúrbios de equilíbrio, de sono (principalmente, sonhos vívidos) ou de concentração, além de ganho de peso ao redor do pescoço, mamas, face ou cintura.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.
- Não interromper o tratamento por conta própria.

Aspecto farmacêutico ³

- Armazenar as cápsulas e comprimidos à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C.

ATENÇÃO: este medicamento produz reação de hipersensibilidade cruzada com nevirapina e apresenta um número elevado de interações de medicamentos. Uma pesquisa específica neste sentido deve ser realizada quando se considerar a terapia com efavirenz, ou antes de introduzir ou descontinuar outros medicamentos no esquema do paciente.

ENALAPRIL (ver MALEATO DE ENALAPRIL)

ENANTATO DE NORETISTERONA + VALERATO DE ESTRADIOL

Karen Luise Lang e Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2010: item 18.4.5

Apresentação

- Solução injetável de (50 mg + 5 mg)/mL.

Indicação ^{3, 4}

- Contracepção (mensal).

Contraindicações ^{3, 4}

- Tumores hepáticos benignos ou malignos.
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C)
- Hipersensibilidade ao enantato de noretisterona, ao valerato de estradiol ou a qualquer componente da fórmula.
- Porfiria.
- Tumores de mama.
- Neoplasias estrógeno-dependentes.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Distúrbios tromboembólicos.
- Doença cardiovascular.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - tabagismo (acima de 15 cigarros/dia), idade superior a 35 anos, obesidade, diabetes, hipertensão, cistos ovarianos, endometriose, hiperlipidemia, hipotireoidismo e hipocalcemia.

- Pode ocorrer aumento de risco para tromboembolismo venoso e doenças cardiovasculares.
- Pode ocorrer aumento da incidência de demência.
- Pode ocorrer exacerbação de crises de asma, epilepsia e enxaqueca.
- Pode ocorrer aumento da incidência de gravidez ectópica.

Esquema de administração ⁸

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 ^{5, 6, 63-65}

- Ambos são pró-fármacos, sendo biotransformados, por hidrólise, às formas ativas encontradas na circulação sanguínea (noretisterona e estradiol).
- 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 adversos ^{3, 64-68}

- 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.
- Náusea.
- Mialgia.
- Astenia, cefaleia.
- Irregularidades menstruais (especialmente no início do tratamento), aumento e sensibilidade das mamas, amenorreia, dismenorreia, vaginite.
- Faringite, rinite.
- Edema periférico, hipertensão.
- Ganho de peso, redução do HDL colesterol.
- Eritema, acne.

Interações de medicamentos ³

- 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 específicas para valerato de estradiol + enantato de noretisterona.

Orientações às pacientes ^{8, 64}

- Excluir a hipótese de gravidez e orientar para a 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 semelhante ao menstrual, regularmente, a cada 3 semanas após a injeção (22º dia).

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

EPINEFRINA (VER CLORIDRATO DE EPINEFRINA OU HEMITARTARATO DE EPINEFRINA, CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA + HEMITARTARATO DE EPINEFRINA)

ERGOMETRINA (VER MALEATO DE ERGOMETRINA)

ERITROMICINA (VER ESTEARATO DE ERITROMICINA)

ERITROPOIETINA

Orozimbo Henriques Campos Neto

Na Rename 2010: item 15.1

Apresentações

- Solução injetável 2.000 UI e 4.000 UI

Indicações^{2, 3}

- Anemia associada a deficiência de eritropoietina na insuficiência renal crônica.
- Anemia induzida por quimioterapia devido a doenças neoplásicas.
- Anemia induzida por zidovudina em pacientes HIV positivos.
- Profilaxia de perda sanguínea em procedimentos cirúrgicos que requerem transfusão de sangue.

Contraindicações^{2, 3}

- Hipertensão não controlada, angina instável.
- Enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral recente (menos de 1 mês).
- História de trombose venosa profunda.
- Hipersensibilidade à eritropoietina ou a algum componente do produto.
- Preparações com álcool benzílico em neonatos.

Precauções^{2, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipertensão arterial (monitorar cuidadosamente a pressão arterial, contagem de reticulócitos, hemoglobina e eletrólitos).
 - insuficiência hepática.
 - lactação.
 - doenças cardiovasculares (aumento da mortalidade e do risco de eventos tromboembólicos).
 - insuficiência renal crônica (risco de trombose).
 - durante hemodiálise (risco de formação de coágulos no sistema de diálise; podem necessitar de aumento da dose de heparina).
 - presença de outras formas de anemia que precisam de tratamento específico com ferro, vitamina B12 ou ácido fólico (deficiências de ácido fólico e de vitamina B12 reduzem a efetividade da eritropoietina).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração³

Crianças

Anemia associada a deficiência de eritropoietina na insuficiência renal crônica

- Iniciar com 50 a 100 UI/kg por via intravenosa, 3 vezes por semana. Individualizar dose até atingir níveis de 10 a 12 g/dL de hemoglobina (Hb). Continuar a monitorar Hb e ajustar dose de eritropoietina se houver melhoria da resposta. Se não melhorar e o paciente necessitar transfusões recorrentes

tes, interromper eritropoietina. Se paciente não responder ou não conseguir manter a resposta, avaliar causas potenciais. Ao mesmo tempo, administrar suplementos de ferro se houver baixa saturação de transferrina (menos de 20%). Para manter eritropoiese, a maioria dos pacientes vai necessitar de ferro suplementar para manter ou aumentar níveis de saturação de transferrina (que deve ser de 20% e ferritina a 110 nanogramas/mL).

Anemia induzida por quimioterapia devido a doenças neoplásicas – crianças acima de 5 anos

- Iniciar com 600 UI/kg (até o máximo de 40.000 unidades), por via intravenosa, a cada 7 dias. Não iniciar terapia com níveis de Hb de 10 mL/dL ou mais. Interromper após completar o curso da quimioterapia. Não se recomenda eritropoietina em pacientes com nível de eritropoietina maior que 200 miliunidades/mL.

Anemia induzida por zidovudina em crianças de 8 meses a 17 anos HIV positivas e com anemia

- A dose varia de 50 a 400 UI/kg por via intravenosa 2 a 3 vezes por semana. Níveis de Hg não devem exceder 12 g/dL. Após alcançar a resposta desejada (redução da necessidade de transfusão, aumento nos níveis de Hb). Ajustar dose de eritropoietina para manter a resposta, baseado em fatores individuais como ocorrência de infecção ou inflamação. Pacientes com vírus HIV e níveis de eritropoietina acima de 500 miliunidades/mL provavelmente não obterão benefício da terapia com eritropoietina.

Adultos

Anemia associada à deficiência de eritropoietina na insuficiência renal crônica

- Iniciar com 50 a 100 UI/kg por via intravenosa 3 vezes por semana. Monitorar níveis de Hb regularmente e individualizar dose de eritropoietina até atingir intervalos de 10 a 12 g/dL. Se paciente não responder ou não conseguir manter a resposta, avaliar causas potenciais. Ao mesmo tempo, administrar suplementos de ferro se houver baixa saturação de transferrina (menos de 20%). Para manter eritropoiese, a maioria dos pacientes vai necessitar de ferro suplementar para manter ou aumentar níveis de saturação de transferrina (que deve ser de 20% e ferritina a 110 nanogramas/mL).

Anemia induzida por zidovudina

- Iniciar com 100 UI/kg por via subcutânea 3 vezes por semana durante 8 semanas. Se a resposta insuficiente após as 8 semanas, a dose pode ser aumentada em 50 a 100 UI subcutâneos 3 vezes por semana até 300 UI/kg 3 vezes por semana. Avaliar a resposta a cada 4 a 8 semanas. É improvável que pacientes respondam a doses maiores que 300 UI/kg. Níveis de Hb não devem exceder o limite superior de 12 g/dL. Ajustar dose de eritropoietina para manter a resposta, baseado em fatores individuais como ocorrência de infecção ou inflamação. Pacientes com vírus HIV e níveis de eritropoietina acima de 500 miliunidades/mL provavelmente não obterão benefício da terapia com eritropoietina.

Anemia induzida por quimioterapia devido a doenças neoplásicas

- Esquema de dose única semanal: iniciar com 40.000 UI por via subcutânea uma vez por semana. Não instituir se níveis de Hb estiverem em 10 g/dL ou mais. Obs: não se recomenda eritropoietina em pacientes com maiores elevações de níveis de eritropoietina (isto é, maiores que 200 miliunidades/mL).
- Esquema de doses 3 vezes por semana: iniciar com 150 UI/kg via subcutânea 3 vezes por semana. Considerar as observações acima.

Profilaxia de perda sanguínea em procedimentos cirúrgicos que requerem transfusão de sangue

- Iniciar com 300 UI/kg subcutânea nos 10 dias que antecedem a cirurgia, no dia da cirurgia e 4 dias após a cirurgia. Uma dose alternativa de 600 UI/

kg pela mesma via, 1 vez por semana nos dias 21, 14 e 7 que antecedem a cirurgia com uma quarta dose no dia da cirurgia. Todos os pacientes devem receber suplementação de ferro, devendo ser considerada profilaxia para trombose profunda.

- **Nota:** Se não for obtido o nível desejado de hemoglobina em 12 semanas, não aumentar doses de eritropoietina, mas manter a menor dose possível para evitar transfusão e avaliar paciente para outras causas de anemia. A maioria pode necessitar suplementação de ferro para aumentar ou manter a saturação de transferrina. Administrar a primeira dose de eritropoietina sob supervisão médica pelo risco de reações anafilactoides.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Baixa absorção da via subcutânea. Recomenda-se reduzir a dose de manutenção semanal de 52 para 23% quando esta via for utilizada.
- Tempo para alcançar a máxima concentração plasmática por via subcutânea: em pacientes urêmicos – 12 a 28 h.
- Eliminação extracorpórea: após doses de 120 UI/kg em bolo intravenoso a pacientes ambulatoriais em diálise peritoneal, foram recuperados 1,7 a 3% no fluido de diálise após 24 h.

Efeitos Adversos^{2,3}

- Aumento na pressão arterial dose-dependente ou agravamento de hipertensão (1%-10%)
- Crises hipertensivas com sintomas semelhantes à encefalopatia e convulsões tônico-clônicas generalizadas.
- Cefaleia, diaforese (até 40%), exantema
- Aumento dose-dependente na contagem de plaquetas (mas trombocitose é rara), regredindo durante o tratamento, eventos tromboembólicos, trombose em condutos (*shunts*), especialmente se houver tendência a hipotensão ou complicações em *shunts* arteriovenosos.
- Infecções no trato urinário (3-12%)

Interações de medicamentos³

- Inibidores da enzima conversora de angiotensina: uso concomitante pode reduzir a resposta à eritropoietina.
- Ferro ou carnitina: evidência de melhoria na resposta à eritropoietina, com redução da dose necessária para produzir eritropoiese.

Orientação ao paciente³

- Não usar o produto caso visualize partículas no frasco.
- Orientar para fazer a mudança de área a cada aplicação.
- Caso esqueça uma dose contatar o médico ou farmacêutico.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar de 2 a 8 °C. É aceitável a permanência a temperatura ambiente (até 25 °C) por um período não maior que 3 dias. Não congelar.

ESPIRAMICINA

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 5.6.2.3

Apresentação

- Comprimido 500 mg.

Indicação^{1,2}

- Toxoplasmose ativa na gravidez, como prevenção de toxoplasmose congênita.

Contraindicação³

- Hipersensibilidade à espiamicina.

Precauções ^{4, 5, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - histórico de hipersensibilidade a outros macrolídeos.
 - insuficiência hepática, inclusive obstrução biliar (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal.
 - problemas gastrintestinais e doenças cardiovasculares.
 - lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ³*Tratamento de toxoplasmose ativa na gravidez*

- Dose de 1 g, por via oral, a cada 8 horas, durante toda a gravidez.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Biodisponibilidade oral: 36%
- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Excreção renal e biliar.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 8 horas.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Incidência menor de 10%: diarreia, náusea, vômito, anorexia, disfagia, dor abdominal, colite espástica e dor epigástrica.
- Incidência de 1%: exantema (urticariforme, prurítico, maculopapular).
- Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, parada cardíaca (raro).
- Vasculite (raro).
- Leucopenia; trombocitopenia (raro).
- Hepatite colestática (raro).

Interações de medicamentos ³

- Bepridil, cisaprida, di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina e outros derivados da ergotamina, levometadol, mesoridazina, metilergonovina, metisergida, pimizida, terfenadina, tioridazina, ziprasidona: aumentam o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, etc.). O uso concomitante com espiramicina é contraindicado.
- Carbidopa e levodopa: uso concomitante pode levar a perda dos efeitos antiparkinsonianos.
- Derivados da ergotamina: pode haver aumento do risco de ergotismo. O uso concomitante é contraindicado.
- Fentanila: pode ter seus efeitos depressores aumentados ou prolongados pela espiramicina. Ajuste de dose da fentanila pode ser necessário.
- Fluconazol e eritromicina: aumento do risco de cardiotoxicidade. Deve-se ter cautela em caso de utilização concomitante com espiramicina. Monitorar o intervalo QT.
- Outros fármacos que podem aumentar o intervalo QT (acecainida, ajmalina, amiodarona, amissulprida, amitriptilina, amoxapina, aprindina, trióxido de arsênio, astemizol, azimilida, bretilio, cloroquina, claritromicina, desipramina, dibenzepina, disopiramida, dofetilida, dolasetrona, doxepina, droperidol, enflurano, flecainida, fluoxetina, foscarnete, gemifloxacino, halofantrina, haloperidol, halotano, hidrato de cloral, hidroquinidina, ibutilida, imipramina, isoflurano, isradipino, lidoflazina, lorcainida, mefloquina, nortriptilina, octreotida, pentamidina, pirmenol, probucol, procainamida, proclorperazina, propafenona, quetiapina, quinidina, risperidona, sematilida, sertindol, sotalol, sulfametoxazol, sultoprida, tedisamila, telitromicina, trifluoperazina, trimetoprima, trimipramina, vasopressina, zolmitriptana, zotepina): aumento do risco de cardiotoxicidade. A utilização concomitante com espiramicina não é recomendada.

Orientações às pacientes ^{4, 8}

- Orientar para ingerir com estômago vazio, isto é, 2 horas antes ou 3 horas após as refeições.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Manter ao abrigo do ar.

ATENÇÃO: o tratamento na grávida deve ser iniciado imediatamente após diagnóstico de infecção por *Toxoplasma gondii*. Este medicamento apresenta um número elevado de interações de medicamentos, devendo ser realizada pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar este ou outros fármacos no esquema terapêutico do paciente, especialmente em se tratando de fármacos que prolongam o intervalo QT.

ESPIRONOLACTONA

Rosa Martins

Na Renome 2010: itens 14.1, 14.4.1 e 14.5

Apresentação

- Comprimidos de 25 mg e 100 mg.

Indicações ^{1-4, 33}

- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Edema e ascite associados à cirrose.
- Síndrome nefrótica.
- Diagnóstico e tratamento de hiperaldosteronismo primário.
- Hipopotassemia induzida por diuréticos espoliadores de potássio.

Contraindicações ^{1-4, 33}

- Hipersensibilidade a espironolactona.
- Hiperpotassemia.
- Hiponatremia.
- Anúria e insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 10 mL/minuto).
- Doença de Addison.

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diabetes e nefropatia diabética.
 - idosos (diminuir a dose – ver esquema de administração – e monitorar estes pacientes pelo risco aumentado de hiperpotassemia).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal leve e moderada (ver Apêndice D).
 - lactação.
- Evitar o uso em pacientes com porfiria.
- Evitar suplementos de potássio e dieta rica em potássio, pelo risco de hiperpotassemia (se ocorrer, suspender o medicamento).
- Monitorar eletrólitos sanguíneos em relação à hiperpotassemia, hiponatremia e hipocloremia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C/D.

Esquemas de administração ^{1-4,}

Crianças

Edema

- Dose inicial: 1 a 3 mg/kg, a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas.

Adultos***Edema em insuficiência cardíaca congestiva grave (classes III e IV)***

- Dose inicial 100 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas, em associação com IECA e outros diuréticos.
- Dose de manutenção 25 a 200 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 12 horas.

Edema em cirrose hepática e síndrome nefrótica

- Dose inicial 100 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas.
- Dose de manutenção 25 a 200 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 12 horas.

Edema e ascite (originados por condições em que há hiperaldosteronismo secundário)

- Dose inicial: 100 a 200 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas.
- Dose de manutenção: 25 a 200 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 12 horas.
- Dose máxima: 400 mg/dia (edema resistente).

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 hipopotassemia

- 25 a 100 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas.

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 a cada 5 dias, se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade oral do medicamento.
- Biodisponibilidade oral 73%
- Início da resposta: 2 a 4 horas.
- Pico de concentração: 1 a 3 horas.
- Duração da ação: 16 a 24 horas (após única dose).
- Metabolismo hepático, formação do metabólito ativo: canrenona.
- Excreção: renal (47 a 57%) e fecal (35 a 41%).
- Meia-vida: 1,4 horas (espironolactona) e 23 horas (metabólito ativo).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hipertensão, hiponatremia.
- Ginecomastia em homens (13%), impotência, irregularidades menstruais (70%).
- Cefaleia, confusão mental, letargia, sonolência.
- Diarreia, náusea, vômitos, dor estomacal, hemorragia gástrica (5,6%).
- Exantema.
- Hepatotoxicidade.
- Osteomalácia.
- Agranulocitose.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não-esteroides podem reduzir o efeito da espironolactona. Monitorar paciente quanto à redução do efeito do diurético.
- Alcaçuz: risco de hipopotassemia e/ou redução da efetividade do diurético. Evitar o uso de alcaçuz durante o tratamento.

- Arginina, digoxina e inibidores da ECA podem ter o efeito aumentado pela espironolactona. Monitorar potássio sérico, bem como sinais e sintomas específicos.
- Digitoxina pode ter o efeito aumentado ou reduzido pela espironolactona. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade ou falta de efeito.
- Outros diuréticos poupadores de potássio: risco aumentado de hiperpotassemia. O uso concomitante com espironolactona é contraindicado.
- Sotalol pode ter o risco de cardiotoxicidade aumentado por diuréticos. Monitorar sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- 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 a espironolactona.
- Orientar para ingerir logo após as refeições para minimizar os efeitos adversos gástricos e aumentar sua biodisponibilidade.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente (entre 15 e 25 °C). Manter ao abrigo da luz e umidade.

ATENÇÃO: monitorar potássio sérico regularmente

ESTEARATO DE ERITROMICINA

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2010: item 5.1.6

Apresentações

- Cápsula ou comprimido 500 mg.
- Suspensão oral 50 mg/mL.

Indicações ¹

- Alternativa para pacientes hipersensíveis à penicilina, no tratamento de infecções do trato respiratório, infecções orais, sífilis, cancro mole, clamídia, conjuntivite neonatal por clamídia, uretrite não gonocócica, prostatite, linfogranuloma venéreo, enterite por *Campylobacter*, febre recorrente, infecções da pele, difteria (tratamento e profilaxia), profilaxia de coqueluche e febre quartã em crianças.

Contraindicações ^{1, 3, 4}

- Hipersensibilidade a eritromicina e a outros macrolídeos.
- Porfiria.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - predisposição a prolongamento do intervalo QT, incluindo distúrbios eletrolíticos e uso concomitante de determinados fármacos.
 - lactação.

- neonatos com menos de duas semanas de vida (risco de estenose hipertrófica pilórica).
- miastenia grave.
- Pode levar ao desenvolvimento de superinfecção.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1, 2}

Crianças

- Neonatos: 12,5 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas.
- 1 mês a 2 anos: 125 mg, por via oral, a cada 6 horas; dobrar em infecções graves.
- Entre 2 e 8 anos: 250 mg, por via oral, a cada 6 horas; dobrar em infecções graves.
- Acima de 8 anos: de 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima: 4 g/dia.

Adultos

- Dose de 250 a 500 mg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima: 4 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Melhor absorvida com o estômago vazio, pois é instável no suco gástrico.
- Pico plasmático: 1 a 4 horas.
- Metabolismo: hepático
- Meia-vida plasmática: 1,5 a 2,5 horas.
- Excreção: bile e urina (2% a 5% em forma inalterada).
- Não é removida por hemodiálise ou diálise peritoneal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 3, 4}

- Diarreia, náusea, desconforto abdominal, dor abdominal, vômito.
- Reações de hipersensibilidade: anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária, exantema.
- Perda auditiva reversiva após altas doses.
- Arritmias.
- Pancreatite.
- Exacerbação de miastenia grave.

Interações de medicamentos ³

- Ácido valproico: pode aumentar a toxicidade do ácido valproico (depressão do sistema nervoso central e convulsão). Monitorar sinais de toxicidade do ácido valproico e as concentrações séricas durante e após o uso da eritromicina.
- Agentes antiarrítmicos da classe IA: pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Uso não recomendado.
- Alfentanila: a depuração da alfentanila pode ser reduzida. Monitorar pacientes quando ao aumento da sedação e à depressão respiratória. Se necessário, diminuir dose da alfentanila.
- Alprazolam, diazepam: pode aumentar a toxicidade dos benzodiazepínicos (depressão do SNC, ataxia, letargia). Redução da dose do benzodiazepínico (entre 50 e 75%) pode ser necessária após dois ou quatro dias de uso concomitante.
- Diltiazem, dolasetrona, gatifloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino e verapamil: pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Precaução no uso e monitorar intervalo QT no início e durante o tratamento. Para o verapamil também monitorar pressão arterial e frequência cardíaca.
- Atorvastatina, lovastatina, sinvastatina: pode aumentar o risco de miopatia ou rabdomiólise. Suspender a terapia ou monitorar os níveis de creatina cinase e sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise.

- Budesonida: pode aumentar as concentrações plasmáticas da budesonida. Precaução no uso.
- Buspirona: aumento das concentrações plasmáticas da buspirona e seus efeitos adversos (prejuízo do desempenho psicomotor, sedação). Evitar o uso concomitante com eritromicina. Recomenda-se reduzir as doses de buspirona (2,5 mg a duas vezes ao dia) e monitorar seus efeitos adversos.
- Carbamazepina: pode aumentar a toxicidade da carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, convulsão e coma). Evitar o uso concomitante e considerar outro antibiótico alternativo.
- Cetoconazol: pode aumentar as concentrações plasmáticas de ambos. Monitorar sinais e sintomas de hepatotoxicidade (cetoconazol) e cardiotoxicidade (eritromicina).
- Ciclosporina: pode ter sua toxicidade aumentada (disfunção renal, colestase e parestesia). Evitar uso concomitante. Se necessário, monitorar níveis de ciclosporina e ajustar dose. Monitorar sinais de toxicidade da ciclosporina.
- Cilostazol: pode aumentar os efeitos adversos do cilostazol (cefaleia, diarreia, fezes anormais). Considerar dose de 50 mg, duas vezes ao dia, para o cilostazol.
- Clozapina: pode aumentar as concentrações séricas de clozapina e o risco de efeitos adversos (sedação, incoordenação, convulsão, anormalidade hematológicas). Monitorar sinais e sintomas de toxicidade da clozapina e diminuir dose, se necessário.
- Colchicina: em uso concomitante pode aumentar os níveis plasmáticos de colchicina e o risco de toxicidade. Reduzir a dose de colchicina, monitorar sinais e sintomas de toxicidade.
- Contraceptivos: efetividade contraceptiva e risco de hepatotoxicidade podem ser alterados. Utilizar adicionalmente método contraceptivo de barreira.
- Ergotamina e análogos: pode aumentar o risco de ergotismo agudo (náusea, vômito, isquemia vasospástica). Uso contraindicado.
- Dicumarol e varfarina: pode aumentar o risco de sangramento. Tempo de protrombina e razão normalizada internacional (RNI) deveriam ser monitorados. Ajuste de dose do anticoagulante pode ser necessário.
- Digoxina: pode aumentar os níveis de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito e arritmias). Monitorar concentrações séricas de digoxina. Observar alterações na resposta à digoxina.
- Everolimo, sirolimo e tacrolimo: pode haver aumento da concentração plasmática destes fármacos. Monitorar concentrações plasmáticas e sinais de toxicidade. Pode ser necessário ajuste de dose.
- Fentanila: pode ter suas concentrações plasmáticas aumentadas. Monitorar sinais de depressão respiratória excessiva e depressão do sistema nervoso central.
- Itraconazol: pode aumentar as concentrações plasmáticas do itraconazol. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade do itraconazol.
- Mesoridazina, pimozida, terfenadina, tioridazina, ziprasidona: pode aumentar o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Uso concomitante é contraindicado.
- Metilprednisolona: aumento do risco de efeitos adversos por esteroides. Considerar diminuição da dose da metilprednisolona e monitorar seus efeitos adversos.
- Midazolam: pode aumentar ou prolongar a sedação. Ajuste de dose do midazolam pode ser necessário; monitorar sinais de toxicidade do mesmo.
- Salmeterol: pode aumentar a concentração plasmática de salmeterol. Monitorar sinais e sintomas de efeitos adversos do salmeterol.

- Sertralina: pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclônus, mudanças do estado mental). Monitorar sinais e sintomas de síndrome serotoninérgica.
- Sildenafil: o uso concomitante pode aumentar o risco de efeitos adversos da sildenafil (hipotensão, alterações visuais e priapismo). Monitorar aumento de incidência de efeitos adversos.
- Teofilina: pode resultar na toxicidade da teofilina ou diminuir a eficácia da eritromicina. Monitorar concentrações séricas da teofilina e ajustar a dose se necessário.
- Tolterodina: pode aumentar a biodisponibilidade da tolterodina. Reduzir dose da tolterodina.
- Zafirlucaste: pode ter sua eficácia diminuída. Se necessário, aumentar dose do zafirlucaste.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para ingerir os comprimidos preferentemente fora dos horários de refeições, mas que pode ser ingerida com alimento, se houver irritação gástrica.
- Agitar a suspensão oral antes de usar.
- Ensinar a medição da dose com copo ou colher-medida apropriados.
- Alertar para as mulheres em idade fértil a necessidade de usar método contraceptivo associado, pois a eritromicina pode diminuir a efetividade do contraceptivo oral.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses, sob risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter os comprimidos ao abrigo de luz, calor e umidade e conservar sob temperatura ambiente.
- Manter a suspensão oral sob refrigeração. Não congelar.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isto deve ser realizada pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar a eritromicina ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

ESTRADIOL (ver ENANTATO DE NORETISTERONA + VALERATO DE ESTRADIOL)

ESTREPTOMICINA (ver SULFATO DE ESTREPTOMICINA)

ESTREPTOQUINASE

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: itens 14.3 e 15.7

Apresentação

- Pó liófilo injetável a 750.000 UI e 1.500.000 UI.

Indicação ¹⁻³

- Enfarte agudo do miocárdio.
- Embolia pulmonar com repercussão hemodinâmica.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Acidente cerebrovascular hemorrágico identificado por tomografia cerebral, história de acidente cerebrovascular ou traumatismo craniano nos últimos 2 meses, neoplasia intracraniana, má-formação arteriovenosa encefálica, convulsões, coma.
- Distúrbios de coagulação, diátese hemorrágica, uso concomitante de anticoagulantes orais ou heparina, contagem de plaquetas menor que 300.000/mm³.
- Doença pulmonar aguda com cavitação.
- Hemorragia recente ou hemorragia interna ativa, cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias, trauma.
- Hipertensão grave (pressão arterial acima de 200/120 mmHg), dissecção da aorta, pericardite e endocardite bacteriana.
- História recente de úlcera péptica, varizes esofágicas e colite ulcerativa, insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Pancreatite aguda.
- Hipersensibilidade à estreptoquinase.
- Sangramento vaginal, gastrintestinal ou urinário nos últimos 21 dias.
- Uso de estreptoquinase nos últimos 5 dias a 12 meses.

Precauções ^{1-3, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal grave.
 - idosos com mais de 75 anos de idade.
 - retinopatia diabética ou outra condição oftalmológica (podem aumentar risco de hemorragia na retina).
 - procedimento invasivo, incluindo injeções, punções arteriais e venosas (aumento do risco de sangramentos).
- Angioplastia, cirurgia coronariana de reperfusão ou outro procedimento de revascularização podem ser necessários para fornecer proteção duradoura contra nova oclusão.
- Há risco de infecção próxima ao local do trombo, cateter intravenoso ou cânula arteriovenosa.
- Monitorar concentração de fibrinogênio (mínimo aceitável de 1 g/L), tempo parcial de tromboplastina ativada, tempo de protrombina, contagem de plaquetas (TTPa, PDF's, TP e TT), hematócrito e sinais de sangramento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A)

Esquema de administração ^{1, 2}

Adultos

Enfarte agudo do miocárdio

- Dose única de 1.500.000 UI, por infusão intravenosa, durante 60 minutos. Iniciar idealmente em 1 hora após o evento e até no máximo de 12 horas.

Embolia pulmonar

- Dose de 250.000 UI, por infusão intravenosa, durante 30 minutos. Depois, 100.000 UI a cada hora por até 12 a 72 horas, com acompanhamento de parâmetros de coagulação.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 9}

- Duração de ação: efeito fibrinolítico acentuado desaparece dentro de algumas horas; efeito anticoagulante: 12 a 24 horas após descontinuação da administração.
- Não é absorvida por via oral e retal.
- Biotransformação hepática.
- Meia-vida: 18-83 minutos; meia-vida rápida (18 minutos) devido à ação de anticorpos e meia-vida lenta (83 minutos) na ausência de anticorpos

Efeitos adversos¹⁻³

- Acima de 10%: sangramento usualmente limitado ao local de injeção.
- Abaixo de 1%: necrólise tubular aguda, anafilaxia (0,1%), embolia por colesterol, síndrome de Guillain-Barré, arritmias (particularmente no infarto do miocárdio), hemorragia interna, incluindo hemorragia intracraniana.
- 1% a 10%: hipotensão, arritmias, calafrios (1 a 4%), febre (1 a 4%), reações alérgicas, náusea, vômito, hemorragia gastrointestinal ou geniturinária, anemia, mialgia, edema periorbital, broncoespasmo, epistaxe, sudorese.

Interações de medicamentos^{3, 4}

- Ácido acetilsalicílico, outros trombolíticos e anticoagulantes: risco aumentado de complicações hemorrágicas.

Orientações aos pacientes^{2, 9}

- 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 farmacêuticos^{3, 9}

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C em frasco fechado
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A reconstituição pode ser feita com 5 mL de água para injeção, glicose 5% ou soro fisiológico 0,9% imediatamente antes de usar.
- Se não for empregada imediatamente após reconstituição, armazenar a solução de 2 a 8°C. Descartá-la se não for usada no prazo de 8 h após reconstituição.
- A diluição é feita com 150 mL de glicose a 5% após reconstituição.

ESTRIOL

Karen Luise Lang e Miriam de Barcellos Falkenberg

Na Rename 2010: item 18.4.1**Apresentação**

- Creme vaginal 1 mg/g.

Indicação^{4, 69}

- Sintomas urogenitais decorrentes de atrofia vaginal pós-menopausa.

Contraindicações^{3, 70, 71, 74, 75}

- Tumores estrógeno-dependentes.
- Histórico de tumor mamário.
- Tromboembolismo venoso ou histórico de recorrência.
- Tromboembolismo arterial ativo ou recente.
- Distúrbios hepáticos.
- Hiperplasia endometrial.
- Hemorragias vaginais não diagnosticadas.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções^{3, 70-72}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso prolongado de estriol ou qualquer estrógeno (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).

- diabetes melito, histórico de nódulos mamários, enxaqueca, endometriose, predisposição a tromboembolismos, doenças da vesícula biliar e porfiria.

Esquemas de administração ⁶⁹⁻⁷²

- 0,5 mg, por via intravaginal, a cada 24 horas, durante 7 a 14 dias. Seguido de 0,5 mg 2 a 3 vezes na semana, durante 3 a 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{71, 74-76}

- Pequena absorção sistêmica.
- Pico de concentração sérica após aplicação vaginal de 0,5 mg de estriol: 1 a 2 horas.
- Concentração sérica máxima: 100 a 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 ^{3, 77, 78, 81}

- Irritação vaginal, aumento da sensibilidade das mamas, leucorreia, sangramento vaginal, dor abdominal, prurido genital.
- 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 de medicamentos ^{3, 72, 74, 79, 80}

- As interações descritas na literatura para estrógenos (ver, por exemplo, monografia de Estrogênios conjugados) são menos prováveis com estriol, uma vez que seu metabolismo hepático, com predomínio de reações de conjugação, não envolve o citocromo P450.

Orientação às pacientes ³

- A dose da forma vaginal é dada pelo aplicador que vem na embalagem. Aplicar antes de dormir.
- Após usar o aplicador lavar com água e sabão, não usar água quente.

Aspecto farmacêutico ³

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Manter ao abrigo do ar e da luz.

ESTROGÊNIOS CONJUGADOS

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.4.1

Apresentações

- Comprimido 0,3 mg.
- Creme vaginal 0,625 mg/g.

Indicação ¹⁻⁴

- Sintomas urogenitais em mulheres histerectomizadas.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade aos estrogênios conjugados ou a qualquer componente da fórmula.
- Histórico de distúrbios tromboembólicos arteriais.
- Histórico de tromboes venosas ou embolia pulmonar.

- Histórico ou suspeita de tumor de mama.
- Neoplasias estrógeno-dependentes.
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Hiperplasia de endométrio.
- Gravidez. Categoria de risco (FDA): X (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hemangiomas hepáticos, endometriose, metástases ósseas, melanoma, diabetes melito, obesidade, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotireoidismo, hipocalcemia, enxaqueca, epilepsia, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, asma e tabagismo.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - cirurgia (suspender o uso 4 a 6 semanas antes da cirurgia ou administrar profilaxia antitromboembólica).
- Há 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, insuficiência hepática e colestase, câncer de endométrio em mulheres com útero intacto, câncer de mama e demência.
- Estrogênios podem predispor pacientes a hemorragias gengivais.
- O creme vaginal com estrogênios conjugados pode comprometer a eficácia de métodos contraceptivos de barreira.

Esquemas de administração ^{3, 4}

- 0,3 mg, por via oral, a cada 24 horas (continuamente ou ciclicamente). Dependendo da resposta clínica, interromper o uso em 6 meses.
- 0,5 a 2 g, por via intravaginal, a cada 24 horas, durante 3 semanas seguido de 1 semana de intervalo. Dependendo da resposta clínica, interromper o uso em 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- É bem absorvido por via oral e transvaginal.
- Metabolização preponderantemente hepática.
- Meia-vida: 4 horas (transvaginal) e 12 horas (oral)
- Excreção renal.

Efeitos adversos ^{1, 2, 3, 4}

- Edema, hipertensão, enfarte do miocárdio, doenças cardíacas, tromboflebite, distúrbios tromboembólicos.
- Hirsutismo, alopecia, prurido, cloasmas, melasmas, exantema.
- Alterações de peso corporal, retenção de fluidos, anormalidades lipídicas, intolerância a glicose, hipercalcemia.
- Cólicas e edema abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, pancreatite, distúrbios na vesícula biliar, colestase.
- Dores lombares e câimbras em membros inferiores.
- Astenia, cefaleia, enxaqueca, vertigens, acidente vascular cerebral, demência.
- Depressão, alterações de humor.
- Transtornos menstruais, dor e sensibilidade nas mamas, galactorreia, vaginite, ginecomastia, alterações da libido, neoplasia de endométrio, tumor de mama e ovário, tumor de colo de útero, candidíase vaginal
- Tosse, faringite, embolia pulmonar.
- Alterações na visão.

Interações de medicamentos ³

- Alcaçuz: aumento do risco de retenção de líquidos e de elevação da pressão arterial.

- Cetoconazol, claritromicina, itraconazol e suco de toranja ou pomelo (*Citrus paradisi*) podem inibir o metabolismo hepático de estrógenos com aumento da concentração plasmática. Monitorar sinais e sintomas de aumento da concentração plasmática de estrógenos, como hipertensão, depressão, cefaleia e retenção de líquidos corporais.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): pode induzir o metabolismo de estrógenos com redução da concentração plasmática. Monitorar a redução da resposta à terapia estrogênica.
- Ginseng: pode provocar efeitos estrogênicos aditivos. Caso ocorram sintomas como mastalgia e sangramentos entre menstruações, a dose de ginseng deve ser reduzida.
- Levotiroxina: a administração simultânea pode reduzir a concentração sérica de tiroxina livre. Monitorar concentração sérica de tireotrofinas por 12 semanas após o início da terapia estrogênica em mulheres com hipotireoidismo.
- Tipranavir: pode induzir o metabolismo de estrógenos com redução da concentração plasmática. Aumento do risco de exantema. Monitorar a redução da resposta à terapia estrogênica.

Orientações às pacientes ³

- Orientar para a ingestão do comprimido com alimentos ou próximo às refeições para redução das náuseas.
- A dose da forma vaginal é dada pelo aplicador que vem na embalagem. Aplicar antes de dormir.
- Após usar o aplicador lavar com água e sabão, não usar água quente.

Aspecto farmacêutico ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Manter ao abrigo do ar e luz.

ETAMBUTOL (ver CLORIDRATO DE ETAMBUTOL)

ETINILESTRADIOL + LEVONORGESTREL

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.4.4

Apresentação

- Comprimido 0,03 mg + 0,15 mg.

Indicação ¹⁻⁴

- Contracepção.

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade aos componentes da formulação.
- Arritmias.
- Valvopatias.
- Distúrbios tromboembólicos.
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada.
- Doença cardíaca associada com hipertensão pulmonar ou risco de embolia.
- Neoplasia cérebro-vascular.
- Enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- Diabetes com comprometimento vascular.
- Adenomas ou carcinomas hepáticos.
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Cálculos biliares.
- Doença trofoblástica ativa.

- Lupus eritematoso sistêmico.
- Porfíria.
- Tumores mamários ou genitourinários.
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - tabagismo (especialmente 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 do risco de tromboembolismo venoso, retenção de fluidos e alterações visuais, especialmente com o uso de lentes de contato.

Esquema de administração¹⁻³

Adultas

- Um comprimido, por via oral, a cada 24 horas, durante 21 dias. Em seguida, aguardar um período de 7 dias, em que a menstruação deve ocorrer. Após esse intervalo, um novo curso de tratamento deve ser iniciado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3,4}

- Pico de concentração plasmática: etinilestradiol (1,3 horas), levonorgestrel (1,5 horas).
- Metabolismo preponderantemente hepático.
- Excreção: fecal e urinária.
- Meia-vida: etinilestradiol (18 horas), levonorgestrel (36 horas).

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Alterações de peso corporal, edema periférico.
- Aumento de volume e sensibilidade das mamas, alteração na frequência do fluxo menstrual, sangramento de escape, hipo ou amenorreia, alterações da libido, tumores de mama.
- Náuseas, anorexia, sensação de plenitude gástrica, vômitos, diarreia.
- Melasma, cloasma, exantema, acne, hirsutismo (levonorgestrel tem o maior potencial androgênico dentre os progestógenos associados em contraceptivos orais combinados).
- Alterações de humor, cefaleia, depressão, ansiedade, vertigens.
- Icterícia colestática, cálculos biliares, redução da tolerância à glicose, edema, aumento de triglicerídeos e LDL colesterol.
- Hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, tromboembolismo, enfarte do miocárdio.
- Propensão à candidíase vaginal.
- Intolerância a lentes de contato.

Interações de medicamentos³

- Agentes hipoglicemiantes (glibenclamida, insulina, metformina): aumentam o risco de hipoglicemia. Monitorar glicose sanguínea e avaliar redução da dose do hipoglicemiante.
- Amoxicilina, demais penicilinas ou tetraciclina podem reduzir a eficácia contraceptiva. Pacientes devem ser orientadas para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento antimicrobiano.
- Amprenavir, nelfinavir, nevirapina e ritonavir induzem a biotransformação, com possível perda da eficácia dos contraceptivos. A utilização de métodos contraceptivos não-hormonais deve ser avaliada quando a terapia simultânea for necessária.

- Benzodiazepínicos, cafeína, ciclosporina, corticoides, tacrina e teofilina têm risco de efeitos adversos aumentados. Monitorar o aumento da resposta aos fármacos e avaliar redução da dose quando possível.
- Bexaroteno, bosentana, carbamazepina, felbamato, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina, topiramato: aceleram a biotransformação de contraceptivos hormonais, podendo reduzir sua eficácia. Deve-se orientar para o uso de método contraceptivo adicional durante o tratamento.
- Eritromicina e demais macrolídeos podem induzir a biotransformação, comprometer a eficácia contraceptiva e elevar o risco de hepatotoxicidade. Deve-se orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento e monitorar sintomas de toxicidade hepática.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz o metabolismo de estrogênicos com redução da concentração plasmática. Deve-se evitar a administração simultânea ou orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento.
- Fosamprenavir pode ter sua concentração sérica reduzida e alterar a biotransformação do contraceptivo, além de elevar o risco de hepatotoxicidade. Orientar para a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento e monitorar o aparecimento de sintomas de toxicidade hepática.
- Ginseng pode causar efeitos estrogênicos aditivos. Deve-se reduzir a dose de ginseng caso ocorram sintomas como mastalgia e sangramentos entre menstruações.
- 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.
- Micofenolatos (de mofetila ou de sódio) podem acelerar a biotransformação do levonorgestrel, reduzindo a eficácia do contraceptivo. Recomendar a utilização de método contraceptivo adicional durante o tratamento.
- Rosuvastatina, suco de pomelo ou grapefruit (*Citrus paradisi*), valdecoxibe: podem reduzir a biotransformação do contraceptivo, elevando as concentrações plasmáticas e a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Monitorar a incidência de efeitos adversos associados ao contraceptivo.
- Selegilina pode ter sua biodisponibilidade oral aumentada. Caso a associação seja necessária, a dose de selegilina deve ser reduzida.
- Tizanidina tem risco de efeitos adversos aumentado. Deve-se avaliar medicação alternativa para o tratamento da espasticidade ou a redução da dose da tizanidina.
- Varfarina pode ter seu efeito alterado, com redução ou aumento da eficácia anticoagulante. Evitar a administração simultânea. Caso a associação seja necessária, deve-se controlar o tempo de protrombina periodicamente.
- Voriconazol pode ter seu metabolismo inibido e inibir o metabolismo do contraceptivo. Monitorar a ocorrência de efeitos adversos associados.

Orientações às pacientes ¹⁻³

- Alertar a importância de obedecer rigorosamente o horário, diariamente. Usar preferentemente à noite.
- 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.
- Alertar que alguns antibióticos quando administrados por via oral podem comprometer a efetividade do medicamento e que quando for necessário o uso concomitante um método contraceptivo de barreira deve ser adotado em paralelo.

Aspecto farmacêutico ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Manter ao abrigo do ar e luz.

ETIONAMIDA

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2010: item 5.2.2

Apresentação

- Comprimido 250 mg.

Indicação¹

- Tratamento de tuberculose multirresistente em serviços especializados de referência.

Contraindicações^{3, 4}

- Porfiria.
- Hipersensibilidade a etionamida e a componentes da fórmula.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).

Precauções^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - depressão ou outros distúrbios psiquiátricos, diabetes melito e insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - paciente infectado por HIV (pode ocorrer má absorção do fármaco).
 - uso de etanol (potencializa o risco de reações psicóticas).
 - hemodiálise ou diálise peritoneal (não há necessidade de ajuste na dose).
- Monitorar periodicamente glicemia, função tireoidiana, acuidade visual e função hepática.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{3, 4}

Crianças

Tuberculose multirresistente

- 15 a 20 mg/kg, por via oral, a cada 8 a 12 horas. Dose máxima diária: 1 g.

Adultos

Tuberculose multirresistente

- Dose de 15 a 20 mg/kg, por via oral, em dose única ou dividida a cada 12 horas. Dose máxima diária: 1 g.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Pico de concentração plasmática: 90 minutos a 3 horas.
- Meia-vida de eliminação: 2 a 3 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (menos de 1% em forma inalterada).

Efeitos adversos^{3, 4}

- Náusea, vômitos, diarreia, anorexia, salivação excessiva, paladar metálico, estomatite e dor abdominal.
- Depressão, ansiedade, psicose.

- Tontura, sonolência, cefaleia, neuropatia periférica (rara) (aumentada na administração concomitante como etambutol e isoniazida), hipotensão ortostática, astenia, neuropatia óptica, diplopia (rara) e distúrbios visuais.
- Hepatotoxicidade (aumentada na administração concomitante com rifampicina).
- Trombocitopenia.
- Alopecia, dermatite (incluindo fotodermatite), hipersensibilidade.
- Hipoglicemia, hipotireoidismo, pelagra induzida por medicamento

Interações de medicamentos³

- Isoniazida: pode resultar em neurite periférica, hepatotoxicidade e encefalopatia. Evitar uso concomitante em pacientes com história ou predisposição à função hepática normal no início da terapia conjunta. Monitorar função hepática regularmente. Pacientes diabéticos em uso concomitante destes fármacos são mais propensos a hepatite e apresentam maior dificuldade para controlar o diabetes; por isto, necessitam monitoria contínuo.
- Pirazinamida e rifampicina: pode resultar em hepatotoxicidade. Se uso concomitante for necessário, monitorar função hepática regularmente. Pacientes diabéticos são mais propensos a hepatite e apresentam maior dificuldade para controlar o diabetes; esses pacientes necessitam monitoria contínuo. Etonamida deve ser retirada se houver alteração significativa dos testes de função hepática.

Orientações aos pacientes³

- Orientar para não usar 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.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.

ETOPOSÍDEO

Larissa Niro

Na Rename 2010: item 6.1.3

Apresentações

- Cápsulas 50 mg
- Solução injetável 20 mg/mL

Indicações^{1-3, 9, 12, 13}

- Câncer refratário de testículo.
- Carcinoma de endométrio.
- Câncer pulmonar de pequenas células.
- Carcinoma embrionário cerebral.
- Doença de Hodgkin.
- Linfoma não-Hodgkin.
- Leucemia mieloide aguda.
- Fase blástica da leucemia mieloide crônica.
- Leucemia linfoblástica aguda refratária ou recorrente.
- Hepatoblastoma (em crianças).
- Meduloblastoma.
- Mesotelioma maligno.
- Neoplasma trofoblástico gestacional.

- Neuroblastoma refratário ou recorrente.
- Osteossarcoma.
- Retinoblastoma.
- Síndrome mielodisplásica.
- Timoma maligno estádios III ou IV.
- Tumor de Burkitt.
- Tumor de células germinativas.

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade a etoposídeo e outros derivados da podofilotoxina.
- Insuficiência hepática.
- Administração intratecal.

Precauções ^{2, 3, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos com disfunção renal (ver apêndice D) ou hepática (ver apêndice C).
 - redução da albumina sérica (pode aumentar o risco de toxicidade).
 - tratamentos prolongados (ocorrem supressão gonadal e infertilidade).
 - crianças (risco aumentado de reações anafiláticas).
 - lactação.
 - extravasamento (irritante).
- Administração intravenosa lenta (30 a 60 minutos) de etoposídeo reduz o risco de hipotensão.
- Carcinógeno potencial.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver apêndice A).

Esquema de administração ³

Crianças

Hepatoblastoma

- monoterapia com dosagem ótima não estabelecida.

Leucemia linfóide aguda de múltiplas recorrências

- Dose de 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias, combinado com ifosfamida.

Leucemia mieloide aguda

- Tratamento de consolidação da remissão, em combinação com outros quimioterápicos; dosagem ótima não estabelecida.

Neuroblastoma refratário ou recorrente

- Dose de 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias, em combinação com cisplatina, em ciclos repetidos cada 3 a 4 semanas.

Osteossarcoma

- Dose de 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias, em combinação com ciclofosfamida.

Retinoblastoma

- Dose de 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

- Dose de 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, efetuando-se a redução gradual de etoposídeo para 100 mg/m²/dia, por via oral, e 80 mg/m²/dia, por via oral, durante este período.

Carcinoma pulmonar de pequenas células, em combinação com outro agente quimioterápico aprovado como terapia de primeira linha

- Faixa de variação, 35 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 4 dias, para 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias, em combinação com outro agente quimioterápico aprovado, repetir depois de um intervalo de 3 a 4 semanas.

Câncer refratário de testículo (em combinação a outro agente quimioterápico aprovado em pacientes que já receberam cirurgia apropriada, quimioterapia e radioterapia)

- Faixa de variação 50 a 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 ao 5 para 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 3 e 5, em combinação com outro agente quimioterápico, repetir depois de um intervalo de 3 a 4 semanas.

Adultos

Câncer refratário de testículo

- Dose de 50 a 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

- Dose de 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 pulmonar de pequenas células

- Dose de 50 mg/m²/dia, por via oral, durante 21 dias; repetir após 1 a 2 semanas, ou
- Dose de 35 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 4 dias, ou
- Dose de 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias; repetir após 3 a 4 semanas.

Carcinoma de Hodgkins e linfoma não-Hodgkin

- Dose de 100/m², por via intravenosa, nos dias 1 e 3 do ciclo do regime MIME (mitoguazona, ifosfamida, metotrexato, etoposídeo).

Leucemia linfoblástica aguda refratária ou recorrente

- Dose de 100 mg/m², por via intravenosa + citarabina 3 g/m².

Leucemia mieloide aguda

Dose de 40 a 50 mg/m², por via intravenosa, durante 5 dias.

Meduloblastoma e carcinoma embrionário cerebral

- Dose de 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

Dose de 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1, 2 e 3 de um ciclo de 4 dias, em combinação com cisplatina, fluoruracila. Cada ciclo deve ser precedido por ácido folínico. Após 48 horas do final do ciclo, administrar filgrastim.

Neoplasma trofoblástico gestacional

- Dose de 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, nos dias 1 e 2 do ciclo do regime EMA (etoposídeo, metotrexato, actinomicina).

Tumor de Burkitt

- Dose de 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

- Dose de 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias, associado à cisplatina, por 4 ciclos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9, 14}

- Absorção oral: 25 a 75%, não se altera com alimentos.
- Biodisponibilidade: 50% (faixa de variação, 25 a 75%).
- Pico de concentração sérica: 1-1,5 horas.
- Distribuição: 7 – 17 l/m². Pequena e variável no líquido cérebro-espinhal. A concentração é maior no pulmão normal do que no pulmão com metástase e é semelhante em tumores primários e tecidos normais do miométrio

- Metabolismo : hepático.
- Excreção: renal (56%) e fecal (superior a 16%).
- Meia-vida de eliminação: 7 horas (faixa de variação de 3 a 12), é menor em crianças (6 a 8 horas).

Efeitos adversos ^{2, 3, 9, 14}

- Alopecia reversiva (8 a 66%).
- Diarreia (1 a 13%); mucosite, estomatite (1 a 6%), náuseas e vômitos (31 a 43%), anorexia (10 a 13%),
- Astenia, tremor.
- Febre, mal-estar.
- Anemia, leucopenia (60%).
- Hipotensão (1 a 20%).
- Falência ovariana (38%).
- Falência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio.
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermal tóxica.
- Leucemia aguda (rara), mielossupressão.
- Hepatotoxicidade.
- Imunológica: reação imune de hipersensibilidade (0,7-2%).

Interações de medicamentos ^{2, 3, 9, 14}

- Aprepitanto e fosaprepitanto: podem elevar a concentração plasmática do etoposídeo. O uso concomitante com etoposídeo deve ser feito com cautela (no caso do aprepitanto, recomenda-se eventualmente considerar terapia alternativa). Em caso de uso concomitante, monitorar o paciente em relação a efeitos adversos do etoposídeo como: hepatotoxicidade, mielossupressão, náuseas, vômitos e diarreia.
- Ciclosporina: pode aumentar dramaticamente a exposição sistêmica ao etoposídeo e leucopenia. A dose de etoposídeo deve ser reduzida em 50% quando usado com infusão de altas doses de ciclosporina.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): pode reduzir a efetividade do etoposídeo. Evitar o uso concomitante.
- Glicosamina: pode reduzir a efetividade do etoposídeo. O uso concomitante com etoposídeo deve ser evitado.
- Suco de pomelo ou toranja (*grapefruit*): pode reduzir a concentração plasmática do etoposídeo. Evitar o uso concomitante.
- Vacinas com vírus vivos: pode aumentar o risco de infecção pelos vírus da vacina. Após o final do tratamento quimioterápico, esperar pelo menos 3 meses para realizar a vacinação com vacina de vírus vivos.
- Vacina contra o rotavírus: pode aumentar o risco de infecção pelos vírus da vacina. A vacinação é contraindicada para pacientes em quimioterapia.
- Valspodar: pode aumentar a toxicidade do etoposídeo. Pode ser necessário reduzir a dose de etoposídeo em até 66% durante o uso concomitante com valspodar.
- Varfarina: aumento do efeito anticoagulante e do risco de sangramento. Monitorar estreitamente o paciente quanto ao tempo de protrombina e sinal de hemorragias. Pode ser necessário ajustar a dose de varfarina.

Orientações aos pacientes ⁹

- Orientar para evitar vacinas, especialmente contra poliovírus, e contato com pessoas próximas que receberam a vacina; se for imprescindível, usar máscara de proteção.
- Identificar história prévia de hipersensibilidade ao etoposídeo, gravidez e lactação, antes de iniciar o tratamento.
- Alertar para a frequência 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 contato com pessoas com infecção, especialmente durante os períodos de baixas contagens sanguíneas. Notificar imediatamente se ocorrer febre, tosse ou rouquidão, dores lombares, disúria.
- Cuidado se ocorrer depressão da medula óssea. Pacientes que desenvolveram leucemia devem ser observados cuidadosamente para sinais de infecção. Orientar para evitar o uso de bebida alcoólica e de ácido acetilsalicílico, devido a risco aumentado de sangramento gastrointestinal. Nestes casos, transfusão de plaquetas pode ser necessária.
- Orientar inspeção regular da pele e superfície da membrana mucosa para sinais de sangramento ou contusão.
- O risco de reações alérgicas graves é maior em crianças recebendo altas doses de etoposídeo.
- Alertar para precauções especiais nos pacientes ao executar procedimentos invasivos.
- Limitar a frequência de venopunção e evitar as injeções intramusculares; testar sinais de hemorragia na urina, êmese e fezes.
- A dose deve ser ajustada para suprir as necessidades de cada paciente, baseadas na resposta clínica e aparência ou gravidade da toxicidade. Alertar para não dobrar doses e usar a dose exata do medicamento.

Aspectos farmacêuticos 3, 4, 9

- Armazenar cápsulas sob refrigeração (2 a 8 °C) e proteger da umidade. Evitar congelamento. Deixar chegar à temperatura ambiente antes de administrar.
- 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 ou expor a temperaturas superiores a 40 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A solução injetável de etoposídeo, para administração intravenosa, deve ser diluída em solução de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9% até uma concentração final de etoposídeo entre 0,2 e 0,4 mg/mL. Acima desta concentração pode ocorrer precipitação do produto. Após diluição, as 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 presentes nas injeções de etoposídeo; cuidado com a administração em neonatos e crianças prematuras.
- Recomenda-se que a injeção do etoposídeo seja diluída antes do uso, e que seja administrada por infusão intravenosa lenta (30 a 60 minutos) para prevenir a hipotensão. O etoposídeo não deve ser administrado rapidamente pela via intravenosa.

FATOR VIII (VON WILLEBRAND)

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: seção 15.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 450 UI e 500 UI de concentrado de fator VIII rico em fator de von Willebrand (AE>1.000 UI/ mg).

Indicações ³

- Tratamento da doença de von Willebrand.
- Profilaxia de hemorragia em cirurgia de pacientes com doença de von Willebrand.

Contraindicações ³

- História de reação anafilática ou sistêmica grave ao fator VIII de von Willebrand.
- Hipersensibilidade ao fator VIII de von Willebrand ou a qualquer outro componente da formulação.

Precauções ^{2, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - fatores de risco preexistentes para trombose.
 - lactação.
- Altos níveis deste fator se associam a trombose, sobretudo em mulheres.
- O produto proveniente de plasma humano pode conter agentes infecciosos, incluindo vírus.
- Em grávidas e pacientes imunocomprometidos há maior risco de transmissão de infecção por parvovírus B19.
- Monitorizar para o desenvolvimento de inibidores de fator VIII.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ³

Crianças

Profilaxia de hemorragia de pacientes com doença de von Willebrand.

- Dose inicial 75 UI, por via intravenosa, seguida de 50 a 75 UI, por via intravenosa, a cada 8 a 12 horas, se necessário, até cicatrização completa.

Adultos e crianças

Doença de Von Willebrand

- As doses são definidas de acordo com o tipo da doença e a gravidade da hemorragia:
- Hemorragia leve: epistaxe, sangramento oral, menorragia.
 - Hemorragia grave: epistaxe grave ou refratária, sangramento gastrointestinal, trauma do sistema nervoso central, hemartrose ou hemorragia traumática.
- Tipo 1 (doença leve – atividade do fator maior que 30%, com hemorragia grave): dose inicial 40 a 60 UI/kg, por via intravenosa. Dose de manutenção 40 a 50 UI/kg, a cada 8 a 12 horas, por até 7 dias.
- Tipo 1 (doença moderada a grave – atividade do fator menor que 30%, com hemorragia leve): 1 ou 2 doses de 40 a 50 UI/kg, por via intravenosa.
- Tipo 1 (doença moderada a grave – atividade do fator menor que 30%, com hemorragia grave): dose inicial 50 a 75 UI/kg, por via intravenosa. Dose de manutenção 40 a 60 UI/kg, a cada 8 a 12 horas, por até 7 dias.
- Tipo 2 e 3 (hemorragia leve): 1 ou 2 doses de 40 a 50 UI/kg, por via intravenosa.
- Tipo 2 e 3 (hemorragia grave): dose inicial 60 a 80 UI/kg, por via intravenosa. Dose de manutenção 40 a 60 UI/kg, a cada 8 ou 12 horas, por até 7 dias.

Adultos

Profilaxia de hemorragia de pacientes com doença de von Willebrand.

- Dose pré-operatória: 60 UI, por via intravenosa, seguidas de 40 a 60 UI, por via intravenosa, a cada 8 a 12 horas, se necessário, até cicatrização completa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Em dose única, por via intravenosa, a duração do efeito do fator VIII von Willebrand é de 22 a 26 h.

Efeitos adversos^{2, 3}

- Edema facial, rubor, prurido, exantema, urticária.
- Palpitação
- Náusea, alterações no paladar.
- Vertigem, cefaleia, parestesia, sonolência.
- Visão embaçada.
- Anafilaxia: urticária, pressão torácica, prurido, edema, hipotensão, choque.
- Faringite, embolia pulmonar.
- Raros: aumento nos níveis de fibrinogênio, anemia hemolítica, eventos tromboembólicos.

Orientações ao paciente³

- Alertar sobre a importância de avisar sobre o surgimento de reações alérgicas.

Aspectos farmacêuticos³

- Estas informações dependem do produtor e do tipo de fator adquirido.
- Manter o pó à temperatura de 2 a 8 °C, não congelar. Ou à temperatura ambiente durante 2 meses.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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 (CONCENTRADO)

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 200 UI, 250 UI e 500 UI (concentrado de alta pureza; AE>50 UI/ mg)

Indicação^{2, 3}

- Tratamento e profilaxia de hemorragia na deficiência de fator IX congênito (hemofilia B).

Contraindicações^{2, 3}

- Coagulação intravenosa disseminada.
- Hipersensibilidade a proteína murina.

Precauções^{2, 4- 6, 13}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - coagulação intravenosa disseminada, fibrinólise, doença hepática, neonatos e pós-operatório (predisposição a complicações tromboembólicas – menos frequentes nas preparações purificadas).
 - desenvolvimento de inibidores de fator IX (risco aumentado de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia).
 - altas doses (risco aumentado de enfarte do miocárdio, coagulação intravenosa disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar).
 - lactação.

- Presença de plasma humano no medicamento: risco potencial de transmissão de infecções virais, como hepatite B, HIV, entre outras.
- Indução de tolerância imune com risco potencial para síndrome nefrótica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquema de administração ^{5, 13}

Crianças

Hemorragia na hemofilia B

- Via intravenosa. Dose necessária = peso corporal em kg x aumento desejado do Fator IX (porcentagem do normal) x 1 UI/kg
- O quadro abaixo é um guia para dosagem em episódios de sangramento e em cirurgia

Tipo de hemorragia	Atividade requerida do Fator IX circulante (%)	Intervalo de doses (h)	Duração da terapia
Hemorragia espontânea menor, profilaxia.	15-25%	Dose de ataque de 20-30 UI/kg uma vez; repetir em 24 h se necessário	Uma vez. Repetir se necessário.
Maior (trauma e cirurgia)	25-50%	Dose de ataque até 75 UI/kg a cada 18-30 h	Até 10 dias

Adultos

Hemorragia na hemofilia B

- Via intravenosa. Dose necessária = peso corporal em kg x aumento desejado do Fator IX (porcentagem do normal) x 1 UI/kg
- Usar o quadro abaixo como guia para dosagem em pacientes com eventos hemorrágicos e cirurgia em pacientes com hemofilia B, por injeção intravenosa lenta ou infusão intravenosa.

Tipo de hemorragia	Atividade requerida do Fator IX circulante (%)	Intervalo de doses (h)	Duração da terapia
Menor (contusão, cortes e arranhaduras, hemorragia não complicada em articulações)	20-30%	12	1-2 dias
Moderada (epistaxe, sangramento gengival e oral, extração dental, hematúria)	25-50%	12	Até término do sangramento e início da cicatrização; 2-7 dias
Maior (hemorragia nas articulações e grandes músculos, trauma grave, hematúria, sangramento intracranial e intraperitoneal)	50% e depois manter em 20%	12	50% por no mínimo de 3-5 dias e depois manter em 20% por até 10 dias
Cirurgia	50-100%	12	7-10 dias

Efeitos adversos ^{2, 3}

- Reações alérgicas (1,5%), rinite (6,4%), dispneia (3,2%) arrepios e febre (3,1%).
- Náusea (6,2%), redução no sentido da gustação (ageusia), distúrbios gastrintestinais.

- Hipotensão, complicações tromboembólicas.
- Exantema (1,6-7,7%), rubor (3,1%).
- Dor (6,2%) e sensação de queimação no lugar da injeção (1,6-7,7%),
- Vertigem (7,7%), cefaleia (10,8%).

Orientações ao paciente ³

- Orientar pacientes para portar cartão de identificação informando ser portador de hemofilia B.
- Alertar para notificar (ao médico ou farmacêutico) se esquecer de administrar uma dose.
- Orientar a maneira correta de empregar o medicamento em casa, garantindo que todas as instruções foram entendidas.
- Orientar para retirar o medicamento da geladeira antes da hora de usá-lo e injetar quando estiver à temperatura ambiente.
- Alertar para notificar se houver gravidez.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Estas informações dependem do produtor e do tipo de fator adquirido.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Armazenar o pó e o diluente a temperatura ambiente. Podem ser armazenados entre 4-8 °C. Soluções reconstituídas devem ser inspecionadas visualmente para identificar presença de partículas ou descoloração, devem ser filtradas antes da administração e a administração deve ser feita imediatamente à dissolução ou, no máximo, três horas após a reconstituição para evitar contaminação bacteriana. A potência do fator IX é expressa em Unidades Internacionais (UI), cada unidade correspondendo à média da atividade do Fator IX presente em 1 mL de plasma fresco coletado com menos de 1 hora.

FATOR VIIA DE COAGULAÇÃO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.4

Apresentações

- Pó para solução injetável 60 kUI (1,2 mg/frasco), 120 kUI (2,4 mg/frasco) e 240 kUI (4,8 mg/frasco) de fator recombinante de coagulação VII ativado

Indicações ^{2, 4, 8}

- Hemorragia na deficiência adquirida de Fator VIII e na profilaxia da hemorragia pós-cirúrgica na deficiência de Fator VIII
- Hemorragia na deficiência congênita de Fator VII
- Hemorragia em pacientes com inibidores de Fator VIII ou Fator IX
- Profilaxia da hemorragia pós-cirúrgica na deficiência de Fator VII
- Profilaxia de hemorragia em pacientes com inibidores de Fator VIII e Fator IX (hemofilia A ou B)

Precauções ^{2, 3, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade ao fator VII ou a qualquer ingrediente da formulação.
 - hipersensibilidade a proteínas bovinas, de camundongos ou hamsters.
 - doença aterosclerótica avançada, lesão por impacto, septicemia ou uso concomitante de concentrados de complexo de protrombina ativados (risco aumentado de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada; pode ser necessário reduzir dose ou interromper tratamento).
 - idosos, não-hemofílicos, portadores de hemorragia intracerebral, uso concomitante de complexos concentrados de protrombina não ativada

- (risco aumentado de eventos adversos arteriais tromboembólicos, incluindo isquemia ou enfarte do miocárdio, isquemia e/ou enfarte cerebral.
- portadores de deficiência congênita de fator VIIa previamente tratados com plasma humano ou fator VII derivado de plasma humano (risco de desenvolvimento de anticorpos; analisar presença de anticorpos se não houver melhora clínica ao tratamento com fator VIIa).
- lactação (ver Apêndice B).
- Monitorizar tempo de protrombina (TP) e atividade coagulante de fator VII, antes e após a administração de fator VIIa recombinante. Se a atividade do fator VIIa não for aumentada adequadamente e o TP não for corrigido, ou se ocorrer sangramento descontrolado após a administração das doses recomendadas, o paciente deve ser avaliado para detecção de desenvolvimento de anticorpos.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ³

Crianças e adultos

Hemorragia na deficiência adquirida de fator VIII e na profilaxia da hemorragia pós-cirúrgica na deficiência de fator VIII

- 70 a 90 microgramas/kg em injeção intravenosa direta em 2 a 5 minutos a cada 2 a 3 horas até obtenção da hemostasia.

Hemorragia na deficiência congênita de fator VII

- 15 a 30 microgramas/kg em injeção intravenosa direta em 2 a 5 minutos, a cada 4 a 6 horas até obter hemostasia. doses de 10 microgramas/kg são efetivas. Ajustar dose e frequência de administração à resposta individual.

Hemorragia em pacientes com inibidores de fator VIII ou fator IX

- 90 microgramas/kg em injeção intravenosa direta em 2 a 5 minutos. Repetir doses em intervalos de 2 horas até hemostasia adequada ou até que o tratamento se mostre inadequado, embora a dose e o intervalo de administração possam ser ajustados com base na resposta do paciente e na gravidade do sangramento. Alcançada a hemostasia, continuar a administração do fator VIIa em intervalos de 3 a 6 horas.

Profilaxia da hemorragia pós-cirúrgica na deficiência de factor VII

- 15 a 30 microgramas/kg em injeção intravenosa direta em 2 a 5 minutos, a cada 4 a 6 horas até obter hemostasia. Doses de 10 microgramas/kg são efetivas. Ajustar dose e frequência de administração à resposta individual.

Profilaxia de hemorragia em pacientes com inibidores de fator VIII e fator IX (hemofilia A ou B)

- 90 microgramas/kg em injeção intravenosa direta em 2 a 5 minutos, imediatamente antes da intervenção. Repetir doses em intervalos de 2 horas enquanto durar a cirurgia. Para dose pós-cirúrgica em cirurgias leves continuar a injeção direta a cada 2 horas pelas primeiras 48 horas e depois a cada 2 a 6 horas até cicatrização. Após cirurgia grave, continuar a cada 2 horas por 5 dias, e então a cada 4 horas até a ocorrência de cicatrização.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Início: 10 a 20 minutos
- Tempo para máxima concentração plasmática – 15 minutos.
- Depuração endógena – em pacientes com hemofilia a depuração endógena total do fármaco é 30 a 36 mL/kg/h e parece ser independente da dose. Em pacientes pediátricos com hemofilia A ou B, a taxa de depuração endógena é de 67mL/kg/h, valor substancialmente maior que dos pacientes adultos com hemofilia A ou B, que apresentam taxa média de depuração endógena de 32,8 mL/kg/h.
- Meia-vida de eliminação: 2,3 horas. Em pacientes pediátricos com hemofilia A ou B a meia-vida é de 1,3 h.

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Náusea, vômito (1%)
- Oclusão de artéria cerebral, hidrocefalia (55%)
- Angina (0,1%), bradiarritmia (1%), edema (1%), hipertensão (0,8 a 10%), hipotensão (1%), coronariopatia isquêmica aguda, enfarte do miocárdio, taquicardia supraventricular (0,1%)
- Reação no sítio da injeção (1%), prurido (1%), exantema (1%)
- Tromboembolismo venoso, distúrbio da coagulação (1%), redução no fibrinogênio plasmático (2% ou mais), coagulação intravenosa disseminada (1%), epistaxe (0,2%), hemorragia (2%), púrpura (1%), choque, acidente vascular cerebral.
- Hepatotoxicidade (0,1%), com elevação de transaminases e alteração na função hepática.
- Reações de hipersensibilidade, anafilaxia (0,05%), desenvolvimento de anticorpos em pacientes previamente tratados com fator VII (0,06%).
- Artralgia, artropatia (1%), ataxia (0,05%), hemartrose (2% ou mais).
- Oclusão da artéria cerebral, isquemia cerebral, cefaleia (1%), hidrocefalia, hematoma subdural.
- Insuficiência renal aguda (0,05%), piora na função renal (1%).
- Pneumonia (1%), embolia pulmonar.
- Febre (0,3-2%), dor (1%).

Orientação ao paciente ³

- Alertar para:
 - desenvolvimento de sintomas de alergia: urticária, pressão no peito, sibilos, hipotensão.
 - evitar gravidez
 - cuidados em doença renal ou doença da coagulação intravenosa disseminada.

Aspectos farmacêuticos ³

- Estas informações dependem do produtor e do tipo de fator adquirido.
- Antes da reconstituição, deve ser armazenado entre 2 e 25 °C e protegido da luz solar direta.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O pó liofilizado deve ser reconstituído. Diluir o pó com água esterilizada. Após a reconstituição a solução pode ser armazenada a temperatura ambiente ou na geladeira. Após a diluição o fármaco deve ser administrado no máximo em três horas.

FATOR VIII DE COAGULAÇÃO

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.4

Apresentações

- Pó para solução injetável 250 UI e 500 UI (AE > 100 UI)

Indicações ¹⁻³

- Controle de hemorragia espontânea ou relativa a procedimento cirúrgico em pacientes com hemofilia A.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doses altas ou repetidas, sobretudo em pacientes de grupos sanguíneos A, B, ou AB (pode ocorrer anemia progressiva e hemólise intravenosa; menos provável com concentrados altamente purificados).

- pacientes com anticorpos ao fator VIII (risco de ausência de resposta e de aumento nos níveis de inibidor após infusão do fármaco). Empregar fator VIII porcano).
- crianças e idosos (segurança e eficácia não estão bem avaliadas por estudos clínicos; efeitos adversos semelhantes aos dos adultos).
- idosos (cuidado com a determinação da dose).
- infusão contínua (atenção quanto à estabilidade do fator VIII, contaminação bacteriana, irritação local e tromboflebite e formação de anticorpos).
- lactação.
- Risco de adquirir doenças virais: hepatites A, B, C, Aids e parvovirose.
- Monitorizar para o desenvolvimento de inibidores de fator VIII.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver apêndice A).

Esquemas de Administração ^{3, 4}

Crianças

Controle de hemorragia espontânea ou por cirurgia em pacientes com hemofilia A

- Pré-operatória em cirurgia maior (hematoma, trauma, hemoptise graves, hematemese e melena): 50 UI/kg por via intravenosa até alcançar aproximadamente 100% do fator anti-hemofílico normal. Repetir infusões a cada 6 ou 12 horas inicialmente na medida da necessidade até um total de 10 a 14 dias até a cicatrização completa.

Adultos

Controle de hemorragia em pacientes com hemofilia A

- Leve: dose única de 10 UI/kg, via intravenosa, até alcançar aproximadamente 20% do fator VIII anti-hemofílico normal. Repetir se houver evidência posterior de sangramento.
- Moderada: 15 a 25 UI/kg, via intravenosa, até alcançar 30 a 50% do fator VIII normal. Repetir com 10 a 15 UI/kg a cada 8 ou 12 horas se houver evidência posterior de sangramento.
- Grave: iniciar com 40 a 50 UI/kg, via intravenosa, até alcançar 80 a 100% do fator anti-hemofílico normal. Repetir se houver evidência posterior de sangramento.

Controle de hemorragia em procedimento cirúrgico em pacientes com hemofilia A

- Dose pré-operatória em procedimentos cirúrgicos menores: iniciar com 15 a 25 UI/kg seguidos de 10 a 15 UI/kg a cada 8 a 12 horas até aumento de 30 a 50% do fator VIII normal.
- Dose pré-operatória em procedimentos cirúrgicos maiores: 50 UI/kg, via intravenosa, até alcançar um aumento de aproximadamente 100% do fator VIII antes da cirurgia. Repetir infusões a cada 6 a 12 horas inicialmente se necessário e até 10 a 14 dias até completar a cicatrização.
- **Nota:** Dose necessária para crianças e adultos (UI) = peso corporal (kg) x aumento desejado na proporção de fator VIII/(2%/UI/kg)

Efeitos Adversos ¹⁻³

- Reações alérgicas, incluindo hipotensão, angioedema, calafrios, febre, urticária e anafilaxia.
- Distúrbios gastrintestinais, alteração na percepção de sabores.
- Rubor, palpitação.
- Dispneia, tosse.
- Cefaleia, vertigem, parestesia, sonolência.
- Visão turva.
- Reação no sítio da injeção, exantema.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Início de ação por via intravenosa: 10 minutos
- Duração por via intravenosa: 12 a 15 horas

- Tempo para alcançar o pico de concentração plasmática: 10 minutos a 2 horas.

Aspectos Farmacêuticos ³

- Estas informações dependem do produtor e do tipo de fator adquirido.
- Armazenar o pó entre 2 e 8 °C, evitar congelar o diluente. Algumas preparações podem ser armazenadas a temperatura ambiente (até 30 °C), por períodos até 6 meses.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Antes da reconstituição, deixar o diluente a temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, não exceder 37° C.
- Durante a reconstituição, manter o fluxo do diluente em ângulo de 45 graus contra a parede do frasco para minimizar a formação de espuma.
- Administrar por meio de agulha filtradora em 3 horas após reconstituição em velocidade tolerada pelo paciente (em geral tolera-se a dose completa em 5 a 10 minutos)
- Usar apenas seringas plásticas porque a solução tende a aderir a seringas de vidro.

FATORES DE COAGULAÇÃO II, VII, IX, X EM COMBINAÇÃO (COMPLEXO PROTROMBÍNICO)

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename2010: item 15.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 UI a 600 UI de fator IX (AE > 0,6 UI/ mg)

Indicações ^{1, 3}

- Hemorragia por deficiência dos fatores II, VII ou IX – tratamento e profilaxia
- Hemorragia na hemofilia B
- Hemartrose por hemofilia em pacientes com inibidores de fator VIII

Contraindicações ^{1, 2}

- Coagulação intravenosa disseminada.
- Angina.
- Enfarte do miocárdio recente (exceto em hemorragia grave após dose(s) excessiva(s) de anticoagulantes orais e antes de terapia fibrinolítica).
- História de trombocitopenia induzida por heparina.

Precauções ^{1, 2}

- Risco de trombose ou coagulação intravenosa disseminada. Provavelmente menor com as preparações altamente purificadas.
- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de enfarte do miocárdio ou de coronariopatia.
 - insuficiência hepática.
 - uso pós-operatório.

Esquema de Administração ³

Crianças e adultos

Hemorragia por deficiência de fator VII – tratamento e profilaxia

- 0,5 UI/kg x peso em kg x aumento desejado (% do normal) a cada 4 ou 6 horas, se necessário. Em cirurgia recomendam-se níveis acima de 25% por pelo menos uma semana após a cirurgia. Para alcançar tais níveis por este período de tempo cada dose, intravenosa, deve ser calculada para aumentar o nível de fator IX em 40 a 60% acima do normal.

Adultos**Hemartrose por hemofilia em pacientes com inibidores de fator VIII**

- 75 mg/kg de peso, por via intravenosa

Hemorragia na hemofilia B (adultos e maiores de 16 anos)

- Conforme tipo de hemorragia:
 - Menor (hemartrose recente, epistaxe leve, sangramento gengival, hematúria leve): 25 a 35 UI/kg até atingir aproximadamente 20% de fator IX em relação ao normal. Duração da terapêutica: 1 dia
 - Moderada (sangramento articular grave, hematoma recente, hemorragia recente, trauma leve, hemoptise leve, hematêmese e melena, hematúria grave): 40 a 55 UI/kg até atingir aproximadamente 40% de fator IX em relação ao normal. Duração da terapêutica: 2 dias ou até cicatrização adequada
 - Maior (hematoma, trauma e hemoptise graves, hematêmese e melena): 60 a 70 UI/kg até atingir aproximadamente 60% ou mais de fator IX em relação ao normal. Duração da terapêutica: 2 a 3 dias ou até cicatrização completa.
- **Nota:** Administração por via intravenosa, como regra geral: 1 UI de fator IX/kg aumenta o nível plasmático de fator IX em 0,8%. Fórmula para cálculo da dose: número de fator IX necessário = peso corpóreo x aumento desejado do fator IX (% do normal) x 1,2

Efeitos Adversos ^{1, 2}

- Muito raramente náusea, eventos tromboembólicos (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral), distúrbios de coagulação, tremores e febre, dor, reações alérgicas, inclusive exantema.

Orientações ao paciente ³

- Alertar sobre a importância de avisar sobre o surgimento de reações alérgicas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar sob temperatura de 2 a 8°C em frasco hermeticamente fechado.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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.

FATORES DE COAGULAÇÃO II, VIIA, IX, X EM COMBINAÇÃO (COMPLEXO PROTROMBÍNICO PARCIALMENTE ATIVADO)

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename2010: item 15.4**Apresentação**

- Pó para solução injetável 500 UI

Indicações ^{1, 3}

- Hemorragia por deficiência dos fatores II, VII ou IX – tratamento e profilaxia
- Hemorragia na hemofilia B
- Hemartrose por hemofilia em pacientes com inibidores de fator VIII

Contraindicações ^{1, 2}

- Coagulação intravenosa disseminada.
- Angina.

- Enfarte do miocárdio recente (exceto em hemorragia grave após dose(s) excessiva(s) de anticoagulantes orais e antes de terapia fibrinolítica).
- História de trombocitopenia induzida por heparina.

Precauções ^{1, 2}

- Risco de trombose ou coagulação intravenosa disseminada. Provavelmente menor com as preparações altamente purificadas.
- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de enfarte do miocárdio ou de coronariopatia.
 - insuficiência hepática.
 - uso pós-operatório.

Esquema de Administração ³

Crianças e adultos

Hemorragia por deficiência de fator VII – tratamento e profilaxia

- 0,5 UI/kg x peso em kg x aumento desejado (% do normal) a cada 4 ou 6 horas, se necessário. Em cirurgia recomendam-se níveis acima de 25% por pelo menos uma semana após a cirurgia. Para alcançar tais níveis por este período de tempo cada dose, intravenosa, deve ser calculada para aumentar o nível de fator IX em 40 a 60% acima do normal.

Adultos

Hemartrose por hemofilia em pacientes com inibidores de fator VIII

- 75 mg/kg de peso, por via intravenosa

Hemorragia na hemofilia B (adultos e maiores de 16 anos)

- Conforme tipo de hemorragia:
 - Menor (hemartrose recente, epistaxe leve, sangramento gengival, hematúria leve): 25 a 35 UI/kg até atingir aproximadamente 20% de fator IX em relação ao normal. Duração da terapêutica: 1 dia
 - Moderada (sangramento articular grave, hematoma recente, hemorragia recente, trauma leve, hemoptise leve, hematêmese e melena, hematúria grave): 40 a 55 UI/kg até atingir aproximadamente 40% de fator IX em relação ao normal. Duração da terapêutica: 2 dias ou até cicatrização adequada
 - Maior (hematoma, trauma e hemoptise graves, hematêmese e melena): 60 a 70 UI/kg até atingir aproximadamente 60% ou mais de fator IX em relação ao normal. Duração da terapêutica: 2 a 3 dias ou até cicatrização completa.
- **Nota:** Administração por via intravenosa, como regra geral: 1 UI de fator IX/kg aumenta o nível plasmático de fator IX em 0,8%. Fórmula para cálculo da dose: número de fator IX necessário = peso corpóreo x aumento desejado do fator IX (% do normal) x 1,2

Efeitos Adversos ^{1, 2}

- Muito raramente náusea, eventos tromboembólicos (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral), distúrbios de coagulação, tremores e febre, dor, reações alérgicas, inclusive exantema.

Orientações ao paciente ³

- Alertar sobre a importância de avisar sobre o surgimento de reações alérgicas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar sob temperatura de 2 a 8°C em frasco hermeticamente fechado.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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.

FENITOÍNA SÓDICA

Larissa Niro

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 13.1

Apresentação

- Comprimidos 100 mg
- Solução injetável 50 mg/mL
- Suspensão oral 20 mg/mL

Indicações¹⁻⁴

- Convulsões tônico-clônicas generalizadas.
- Convulsões parciais.
- Estado de mal epilético.
- Profilaxia e tratamento de convulsões associadas a neurocirurgia ou traumatismo cranioencefálico grave.

Contraindicações^{2,3}

- Hipersensibilidade as hidantoínas.
- Porfiria aguda.
- Bradicardia sinusal.
- Bloqueio sinoatrial.
- Bloqueio AV de graus 2 e 3.
- Síndrome de Stokes-Adams (uso parenteral).

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diabetes melito (hiperglicemia).
 - hipotensão.
 - insuficiência cardíaca congestiva.
 - insuficiência hepática.
 - história de doença renal ou hepática (não devem receber o regime de dose oral de ataque).
 - se ocorrer exantema ou erupção cutânea (suspender o tratamento).
 - uso de álcool (uso agudo: eleva os níveis plasmáticos de fenitoína; uso prolongado: reduz os níveis).
 - suspensão do tratamento (pode precipitar estado epilético; suspensão deve ser gradual).
 - HLA-B * 1502-positivos, mais comuns no Sul da Ásia, incluindo asiáticos índios (aumento do risco de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; evitar utilizar como uma alternativa para carbamazepina em pacientes com teste positivo para esse alelo).
- Monitorar contagem de células sanguíneas.
- Métodos de reanimação devem estar disponíveis.
- Evitar extravasamento (soluções alcalinas são irritantes para os tecidos).
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): D (ver apêndice A).

Esquema de administração^{1,3,4,9}

Crianças

Convulsões generalizadas tônico-clônico e convulsões parciais complexas

- 5 mg/kg, por via oral, dividido a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 4 a 8 mg/kg/dia. Dose máxima: 300 mg/dia

Estado de mal epilético

- Dose inicial 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, até 1 a 3 mg/kg/min. Dose de manutenção: 2,5 a 5 mg/kg a cada 12 horas (neonatos e crianças até 12 anos), ou 100 mg a cada 6 ou 8 horas (12 a 18 anos).

Profilaxia e tratamento de convulsões associadas a neurocirurgia ou traumatismo cranioencefálico grave

- 5 mg/kg, por via oral, dividido a cada 8 ou 12 horas. Dose de manutenção: 4 a 8 mg/kg/dia. Crianças com idade superior a 6 anos podem necessitar da dose mínima de adultos. Dose máxima: 300 mg/dia.

Adultos

Convulsões generalizadas tônico-clônico e convulsões parciais complexas

- 100 mg, por via oral, a cada 8 horas. Dose de manutenção: 100 mg, a cada 6 ou 8 horas. Dose máxima diária: 600 mg.

Estado de mal epiléptico

- Dose inicial 10 a 15 mg/kg, por via intravenosa, até 50 mg/minuto, seguido de dose de manutenção de 100 mg, por via oral ou intravenosa, a cada 6 ou 8 horas.

Profilaxia e tratamento de convulsões associadas a neurocirurgia ou traumatismo cranioencefálico grave

- 100 a 200 mg, por via intramuscular, a cada 4 horas durante a cirurgia e continuar durante o período pós-operatório. Na administração intramuscular feita durante neurocirurgias, para pacientes previamente controlados por via oral, a dose intramuscular deverá ser 50% maior que a dose oral que vinha sendo utilizada.
- 100 mg, por via oral, a cada 8 horas. Dose de manutenção: 100 mg por via oral, a cada 6 ou 8 horas. Dose máxima: 600 mg/dia.
- **Nota:** Para pacientes obesos, a dose de ataque deve ser calculada com base no peso corporal ideal mais 1,33 vezes o excesso de sobrepeso; ajuste de dose deve ser considerado em hipoalbuminemia e doença renal.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 9}

- Absorção oral: lenta e variável entre as especialidades farmacêuticas. Insatisfatória em neonatos. Absorção intramuscular: muito lenta, mas completa (92%).
- Pico de concentração plasmática: 1,5 a 3 horas.
- A fenitoína é distribuída no líquido cerebrospinal, saliva, sêmen, líquidos gastrintestinais, bile e leite materno; também atravessa a placenta, com concentrações séricas fetais iguais às da mãe.
- Metabolismo hepático, especificamente pela família CYP2 de isoenzimas microssomais.
- Excreção renal, aumentada pela alcalinização da urina.
- A meia-vida de eliminação é dependente da dose e concentração plasmática, uma vez que apresenta farmacocinética de saturação.

Efeitos adversos ^{1, 2, 3}

- Prurido e erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, dermatose bolhosa, erupção purpúrea, escarificação, necrólise epidérmica tóxica; lupus eritematoso sistêmico.
- Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, transtorno granulocitopênica.
- Obstipação, hiperplasia gengival, náuseas e vômitos.
- Hepatotoxicidade, dano hepático, hepatite tóxica.
- Osteomalácia.
- Confusão mental e nervosismo, ataxia, problemas de coordenação, encefalopatia, cefaleia, insônia, fala emplastada, parestesia, vertigem, coreoatetose.
- Nefrotoxicidade.
- Depressão cardiovascular: bradiarritmias, hipotensão e colapso (particularmente em injeções rápidas).
- Alteração na função respiratória: pneumonia, fibrose pulmonar, insuficiência respiratória e infiltrado pulmonar.

Interações de medicamentos ³

- Beclamida: pode resultar em leucopenia. O perfil hematológico deve ser monitorado regularmente quando doses maiores de fenitoína são dadas concomitantemente a beclamida.
- Delavirdina: pode ter a sua concentração de vale diminuída. O uso concomitante não é recomendado devido à substancial redução da concentração plasmática da delavirdina.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): pode resultar na redução da efetividade da fenitoína, podendo precipitar convulsões. Evitar o uso concomitante.
- Imatinibe: pode ter suas concentrações plasmáticas diminuídas. Se a associação se fizer necessária, a dose de imatinibe deve ser aumentada em pelo menos 50% para manter a eficácia. Ainda assim, a resposta clínica ao imatinibe deve ser sempre monitorada.
- Irinotecano: pode resultar na redução da sua exposição sistêmica com consequente diminuição da eficácia. Considerar o uso de um anticonvulsivante não indutor enzimático, com início de pelo menos 2 semanas antes de instituir a administração do irinotecano.
- Lidocaína: pode ter suas concentrações plasmáticas diminuídas e efeito depressivo cardíaco aditivo. Esta associação deve ser feita com cautela. Monitorar função cardíaca do paciente. Se possível, evitar em pacientes com doenças cardíacas diagnosticadas.
- Lopinavir: pode ter suas concentrações plasmáticas diminuídas. Se a associação se fizer necessária, ajustar a dose do lopinavir para manutenção da efetividade.
- Metotrexato: pode resultar na redução da efetividade da fenitoína e aumento no risco de toxicidade pelo metotrexato. Se a associação se fizer necessária, monitorar níveis plasmáticos de fenitoína e sinais de toxicidade pelo metotrexato.
- Posaconazol: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de posaconazol e aumento da fenitoína. É sugerido que a associação seja evitada. Monitoramento adequado deve ser realizado se o uso concomitante for indispensável.
- Ranolazina: pode ter suas concentrações plasmáticas reduzidas. O uso concomitante com indutores de isoenzima CYP3A, como a fenitoína, é contraindicado.
- Tacrolimo: pode ter sua efetividade diminuída ou aumentar as concentrações plasmáticas de fenitoína. Monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo, sinais de redução de efetividade e proceder ao ajuste de dose. Monitorar os pacientes para os efeitos da elevação da exposição à fenitoína.
- Voriconazol: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína e redução de voriconazol. Monitorar frequentemente as concentrações plasmáticas e de efeitos adversos à fenitoína. Se o uso concomitante for necessário, aumentar em 25% a dose intravenosa e em 100% a dose oral de voriconazol.

Orientações aos pacientes ⁹

- Hipersensibilidade a fenitoína e compostos relacionados deve ser investigada antes de iniciar o tratamento.
- A efetividade de contraceptivos hormonais pode ser comprometida. Um método anticoncepcional adicional pode ser necessário. A ocorrência de gravidez deve ser notificada imediatamente ao médico.
- Higiene dental/bucal adequada e acompanhamento odontológico são necessários devido à ocorrência de hiperplasia gengival, em especial às crianças. Cuidado nas cirurgias dentárias e tratamento odontológico de emergência.

- Pode ocorrer crescimento anormal e excessivo do cabelo, notado principalmente nas meninas.
- Potencial redução do desempenho escolar pode ocorrer com uso prolongado e em doses altas.
- Pacientes idosos são mais susceptíveis aos efeitos adversos e toxicidade.
- Devido ao potencial de interação da fenitoína com outros produtos, nenhum medicamento ou substância terapêutica deve ser utilizados sem conhecimento do médico.
- As formas orais devem ser administradas preferentemente com alimentos.
- Os comprimidos de fenitoína não devem ser partidos ou mastigados durante a administração.
- Para a forma líquida um medidor graduado deve ser utilizado para determinação da dose.
- O uso de bebidas alcoólicas não é recomendado durante o tratamento com fenitoína.
- Os pacientes diabéticos que utilizam fenitoína devem monitorar estreitamente os níveis de glicose no sangue.
- Dosagem e posologia devem ser rigorosamente obedecidas. Não interromper o tratamento sem autorização médica.
- Cuidado ao dirigir, usar máquinas ou exercer atividade as quais requerem atenção.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 9}

Formas orais

- Armazenar a temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, e protegidas a luz. Não expor a extremos de temperatura sob risco de perda de estabilidade e deterioração.
- Os comprimidos de fenitoína não devem ser amassados, partidos ou triturados.
- Não está garantida a mesma bioequivalência e biodisponibilidade das especialidades farmacêuticas do comprimido de fenitoína. Isto está relacionado à quantidade de 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 bem antes da medição da dose.

Formas parenterais

- Armazenar entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado, protegido da luz. Não congelar ou expor a temperaturas superiores 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.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O preparo da solução para infusão deve ser feito, imediatamente antes da administração, pela adição da fenitoína em até 50 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável e concentração final entre 1 a 10 mg/mL de fenitoína base. O tempo de infusão deve ser no máximo 1 hora. O equipo deve ser enxaguado com cloreto de sódio 0,9% injetável antes e após a administração da solução de fenitoína para minimizar a irritação venosa local. Usar filtro de 0,22 a 0,45 micrômetros no equipo.

- A injeção intravenosa deve ser feita diretamente numa veia larga, com uma agulha de calibre grande ou cateter. A infusão intermitente é preferida à contínua. Evitar esta última.
- A velocidade de infusão máxima para adultos é de 50 mg/min e 1 a 3 mg/kg/min em neonatos.
- A mistura da fenitoína sódica com outros fármacos para injeção é contraindicada. Mesmo quando adicionada a cloreto de sódio 0,9% injetável, a solução deve ser administrada em no máximo 2 horas após o preparo. Uma coloração levemente amarelada pode surgir, sem, no entanto, alterar a potência da fenitoína.
- Monitorar função cardíaca e os valores de PA durante a administração intravenosa.
- A injeção intramuscular não é recomendada para remissão do estado epiléptico devido à absorção retardada.
- O extravasamento deve ser evitado, pois a injeção de fenitoína é cáustica aos tecidos.
- Transaminases hepáticas, fosfatase alcalina, glicemia e testes da função tireoideana podem ser alterados durante o uso da fenitoína.
- Fenitoína sódica não deve ser adicionada em perfusão intravenosa, devido à falta de solubilidade e precipitação resultante.

ATENÇÃO: este medicamento apresenta um número elevado de interações, sobretudo por indução do metabolismo de outros fármacos. Deve ser realizada uma pesquisa específica sobre este aspecto quando se considerar a terapia com fenitoína, bem como ao introduzir ou descontinuar outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

FENOBARBITAL E FENOBARBITAL SÓDICO

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: item 13.1

Apresentações

- Comprimido 100 mg
- Solução oral 40 mg/mL
- Solução injetável 100 mg/mL

Indicações¹⁻⁴

- Controle de crises epilépticas parciais, complexas e tônico-clônicas (segunda escolha).
- Estado de mal epiléptico (para controle após diazepam).
- Convulsões em neonatos e convulsões febris na infância.

Contraindicações¹⁻⁴

- Porfiria.
- Crises de ausência.
- Hipersensibilidade a fenobarbital e a outros barbitúricos.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Insuficiência respiratória.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos (indução de confusão mental).
 - crianças e pacientes enfraquecidos (risco de hipercinesia).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).

- abuso de álcool e psicotrópicos, depressão.
- tratamento prolongado (podem ocorrer tolerância e dependência física e psíquica).
- suspensão do tratamento após uso prolongado (retirada abrupta pode desencadear estado de mal epilético; suspender de forma gradual, com reduções de 10% da dose a cada dia).
- lactação (ver Apêndice B).
- Evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial, porque a solução é alcalina.
- Monitorar pressão arterial, respiração e frequência cardíaca durante a administração intravenosa de fenobarbital; equipamento de ressuscitação e ventilação artificial devem estar disponíveis.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração¹⁻⁴

Neonatos

Crises convulsivas

- 5 a 10 mg/kg da forma sódica, por via intravenosa, a cada 20 a 30 minutos, até concentração plasmática alvo de 40 mg/L.

Estado de mal epilético

- 15 a 20 mg/kg, por via intramuscular ou, na forma sódica, por via intravenosa, seguida por dose de manutenção de 3 mg/kg, por via intramuscular ou oral a cada 8 horas.

Crianças

Crises epiléticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas e convulsões febris

- 5 a 8 mg/kg/dia, por via oral, de 1 a 2 doses.

Estado de mal epilético

- Crianças e lactentes: administrar de 5 a 10 mg/kg da forma sódica, por via intravenosa (30 mg/minuto). Repetir se necessário, até dose máxima: 40 mg/kg.

Adultos

Crises epiléticas parciais simples e complexas e tônico-clônicas

- De 60 a 180 mg, por via oral, à noite.

Estado de mal epilético

- Administrar, inicialmente, 10 mg/kg da forma sódica por infusão intravenosa (100 mg/min). Se as convulsões não cessarem, reduzir a taxa para 50 mg/minuto e adicionar fenitoína. Dose máxima de fenobarbital de 1 a 2 g.

Notas:

- Infundir lentamente (3 a 5 minutos); não exceder 2 mg/kg/minuto em crianças pequenas, 30 mg/minuto em maiores e 60 mg/minuto em adultos.
- 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 relevantes¹⁻⁴

- 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.
- Metabolismo: hepático. 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).
- Excreção: renal

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Hipotensão, choque.
- Depressão respiratória.
- Obstipação, náusea, vômito.
- Vertigem, sonolência, alucinações, ansiedade, nervosismo, irritabilidade, prejuízo de desempenho cognitivo, dores de cabeça, disartria.
- Eczema esfoliativo (raro), síndrome de Stevens-Johnson (raro), necrólise epidérmica tóxica, urticária, angioedema.
- Agranulocitose (raro), anemia megaloblástica (raro), trombocitopenia (raro), leucopenia.
- Tromboflebite (raro).
- Dano hepático,
- Nefrotoxicidade.
- Osteopenia (raro), raquitismo (raro), hipocalcemia.

Interações de medicamentos³

- Ácido valproico, cloranfenicol: pode haver inibição do metabolismo de fenobarbital. Considerar redução de doses do fenobarbital.
- Álcool, analgésicos opioides, antidepressivos, benzodiazepínicos: pode haver efeito aditivo de depressão respiratória. Monitorar estreitamente a função respiratória. Considerar redução de doses.
- Contraceptivos orais: redução da concentração de estrógenos com perda da eficácia contraceptiva. Considerar o uso de uma formulação contendo dose maior de estrógenos ou método contraceptivo alternativo.
- Inibidores da MAO, lopinavir, tacrolimo: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas destes fármacos. A efetividade do tratamento deve ser monitorada, assim como a concentração plasmática do imunossupressor.
- Inibidores de tirosina cinase: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas dos inibidores; aumentar as doses e monitorar efetividade.
- Fenobarbital pode reduzir as concentrações plasmáticas e o efeito de: irinotecano, metoxiflurano, voriconazol e delavirdina (uso concomitante contraindicado); quetiapina e teniposídeo (aumentar as doses destes); anticoagulantes cumarínicos (monitorar tempo de protrombina e, se necessário, ajustar a dose).

Orientações ao paciente^{1,3}

- 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 acidente.
- Orientar para utilizar o medicamento preferentemente com o 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^{3,4}

- Armazenar à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), longe do calor, luz e umidade.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A solução para administração intravenosa pode ser diluída em igual volume de solução injetável de glicose 5%, Ringer + lactato ou cloreto de sódio 0,9%.
- A forma injetável é incompatível com os seguintes fármacos em misturas intravenosas: anfotericina B, ampicilina, analgésicos opioides, caspofungina,

clorpromazina, cimetidina, ciclosporina, benzodiazepínicos, diltiazem, dobutamina, doxorrubicina, doxiciclina, eritromicina, haloperidol, lansoprazol, lidocaína, metildopa, norepinefrina, penicilinas, fentolamina, fenitoína, prometazina, tiamina, vincristina, bloqueadores neuromusculares. Outras incompatibilidades, consultar literatura específica.

ATENÇÃO: este medicamento apresenta um número elevado de interações. Considerar a descontinuação de outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente quando do uso do citrato de fentanila.

FENOFIBRATO

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.2, 14.6

Apresentações

- Cápsulas 67 mg e 200 mg (micronizado)

Indicações ^{2, 33, 82-84}

- Dislipidemias associadas a diabetes melito tipo 2, como adjuvante ao tratamento com sinvastatina, se necessário.
- Prevenção primária e secundária de doença arterial coronariana associada a diabetes melito tipo 2.

Contraindicações ^{3, 4, 33}

- Hipersensibilidade ao fenofibrato.
- Doença na vesícula biliar.
- Insuficiência hepática, incluindo cirrose biliar primária e anormalidade da função hepática persistente e inexplicável.
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).

Precauções ^{2-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - associação com um inibidor da HMG-CoA redutase, diabéticos, idosos, insuficiência renal (ver Apêndice D) e/ou hipotireoidismo (aumento do risco de miopatia incluindo rabdomiólise).
 - associação com anticoagulantes (risco durante atividades físicas).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Aumenta o risco de colelitíase.
- Pode ocorrer miopatia e ser necessário interromper o tratamento.
- Monitorar função hepática, alteração é dose dependente.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C

Esquemas de administração ^{2, 4, 33, 82-84}

Adultos

Dislipidemias associadas a diabetes melito tipo 2, como adjuvante ao tratamento com sinvastatina.

- Dose inicial: 67 mg, por via oral, a cada 8 horas. Podendo ser diminuída para 2 vezes ao dia ou aumentada para 4 vezes ao dia, de acordo com a resposta. Ou,
- Dose de 200 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Prevenção primária e secundária de doença arterial coronariana associada a diabetes melito tipo 2

- Dose de 200 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Idosos

Dislipidemias associadas a diabetes melito tipo 2, como adjuvante ao tratamento com sinvastatina; Redução do risco de doença arterial coronariana associada a diabetes melito tipo 2

- Dose inicial: 67 mg, por via oral, a cada 24 horas. Podendo aumentar a dose para 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, se necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Biodisponibilidade: 90%, melhora com alimento.
- Início da ação: 6 a 8 semanas.
- Pico de concentração: 4 a 8 horas.
- Metabolismo hepático e renal, via glucoronidação
- Metabolito ativo: ácido fenofíbrico.
- Meia-vida de eliminação: 20 a 22 horas.
- Excreção: 60 a 93% renal; 5 a 25% nas fezes.
- Dialisável: não.

Efeitos adversos ^{3, 4, 33}

- Trombose venosa profunda (1%).
- Exantema (6%), alopecia (0,5%), fotossensibilidade.
- Colelitíase, pancreatite, obstipação (2%), diarreia, dispepsia, flatulência, náusea (2%), desconforto gástrico, dor abdominal (5%).
- Hepatite colestática, hepatite, hepatotoxicidade (3 a 13%).
- Leucopenia, eosinofilia, hiper-homocisteinemia.
- Reação de hipersensibilidade.
- Artralgia, miopatia induzida por medicamento, rabdomiólise, aumento da creatinina fosfatoquinase CPK (3%).
- Cefaleia (3%), fadiga, insônia, tontura.
- Alterações do humor, cognitivas, do sono, da percepção; astenia, letargia, sonolência.
- Nefrotoxicidade,
- Impotência, diminuição da libido.
- Broncoespasmo, embolismo pulmonar.
- Morte por doença cardíaca coronária e total.

Interações de medicamentos ^{3, 33}

- Anticoagulantes orais (acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, femprocumona e varfarina): podem ter a efetividade/toxicidade aumentada pelo fenofibrato. Monitorar sinais e sintomas específicos de coagulação.
- Colchicina, estatinas (inibidores da HMGCoA redutase): podem ter a efetividade/toxicidade aumentada pelo fenofibrato. Monitorar sinais e sintomas específicos de miosite, miopatia, rabdomiólise (dor, fraqueza ou rigidez muscular) e concentração sérica de creatina cinase.
- Colestipol (sequestradores de ácidos biliares): pode diminuir a efetividade do fenofibrato. Administrar o fenofibrato uma hora antes ou 4 a 6 horas após o colestipol e monitorar sinais e sintomas específicos.
- Ezetimiba, glimepirida: podem ter a efetividade/toxicidade aumentada pelo fenofibrato. Monitorar sinais e sintomas específicos de colelitíase e hipoglicemia respectivamente.

Orientações aos pacientes ^{3, 33}

- Orientar a ingestão com alimentos.
- Referir ao médico em caso de dor, fraqueza ou rigidez muscular.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, proteger do calor, umidade e luz direta.
- Uma cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado corresponde ao comprimido de 160 mg

FENTANILA (ver CITRATO DE FENTANILA)

FERRO (ver SULFATO FERROSO OU SULFATO FERROSO HEPTAIDRATADO)

FILGRASTIM

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 6.3

Apresentação

- Solução injetável 300 microgramas/mL.

Indicação

- Uso restrito em casos de neutropenia grave relacionada a tratamento anti-neoplásico.

Contraindicações ^{3, 4, 17, 42}

- Hipersensibilidade a proteínas derivadas de *Escherichia coli* ou a filgrastim.
- Quimioterapia mielossupressiva ou radioterapia concomitantes (não administrar no período de 24 horas antes ou após o procedimento).
- Neutropenia congênita grave (síndrome de Kostmann) com citogenética anormal.

Precauções ^{2, 3, 17, 42}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - síndrome respiratória aguda grave em adultos, neutropenia e sepse, leucemia mieloide aguda secundária, anemia falciforme, história de infiltração pulmonar ou pneumonia.
 - quimioterapia mielossupressiva (monitorar leucocitose).
 - neutropenia congênita (risco de síndrome mielodisplástica ou leucemia mieloide).
 - lactação (não há informação sobre concentração no leite materno).
- Monitorar regularmente hemograma do paciente.
- Monitorar aumento do baço (risco de crescimento e ruptura).
- Monitorar densidade óssea (risco de osteoporose).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{2, 3, 4, 17, 42}

Adultos e crianças

Neutropenia após quimioterapia

- Iniciar 24 horas após a realização da quimioterapia, com dose de 5 microgramas/kg/dia, por infusão intravenosa em 15 a 30 minutos, ou por infusão contínua nos pacientes recebendo quimioterapia mielossupressiva; a dose pode ser aumentada em 5 microgramas/kg/dia a cada ciclo da quimioterapia, de acordo com a contagem absoluta de neutrófilos. Continuar tratamento até a normalização da contagem de neutrófilos, geralmente por até 14 dias ou mais nos casos de leucemia mieloide aguda.

Neutropenia após terapia mieloablativa para transplante de medula óssea em malignidades

- Iniciar tratamento pelo menos 24 horas após transplante, com dose de 10 microgramas/kg/dia, por infusão intravenosa com duração de 4 ou 24 horas, ajustando a dose conforme a contagem absoluta de neutrófilos;
- Se a contagem absoluta de neutrófilos for superior a $1000/\text{mm}^3$ por 3 dias consecutivos, a dose deve ser reduzida para 5 microgramas/kg/dia. Suspende tratamento caso a contagem absoluta de neutrófilos permaneça superior a $1000/\text{mm}^3$ por mais 3 dias.
- Se a contagem absoluta de neutrófilos atingir um valor inferior a $1000/\text{mm}^3$ deve-se retornar à dose de 10 microgramas/kg/dia.

Neutropenia após terapia mieloablativa para transplante de células tronco em malignidades

- Dose de 6 a 10 microgramas/kg/dia ou de 3 a 5 microgramas/kg, a cada 12 horas, por via subcutânea, administrada ao menos 4 dias antes da primeira leucoferese e continuar até a última. Ajustar dose se a contagem leucocitária periférica for superior $100.000/\text{mm}^3$.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 17}

- Início de efeito: 24 horas
- Pico de concentração: 2 a 8 horas após a administração subcutânea.
- Tempo de meia-vida: 3,5 horas.
- Depuração endógena renal: 0,5 a 0,7 mL/min/kg

Efeitos adversos ^{2, 3, 4, 17, 42}

- Febre (12%).
- Alopecia.
- Náusea (10%) e vômito (7%), obstipação, anorexia, mucosite.
- Esplenomegalia (rara, porém ocorre em 30% dos pacientes com neutropenia crônica grave).
- Dor óssea (33%), osteopenia, artrite reumatoide.
- Retenção de fluido, vasculite cutânea.
- Anemia (65%), anemia falciforme, leucocitose (2%), trombocitopenia (6%).
- Síndrome respiratória aguda, hemorragia pulmonar.
- Dor no lugar da injeção
- Epistaxia (9 a 15%).

Interações de medicamentos ³

- Vincristina: pode resultar em neutropenia periférica grave. Restringir a dose de vincristina no primeiro ciclo e monitorar paciente.

Orientação aos pacientes ^{3, 17}

- Administrar em diferentes áreas do corpo quando em uso por via subcutânea.
- Em caso de esquecimento de alguma dose contatar o médico ou farmacêutico.
- Notificar o médico sobre sinais e sintomas de dor, transtorno respiratório, infecção, sangramento e demais efeitos adversos.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 17, 42}

- Observar orientação específica do produtor quanto à diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Antes da diluição, armazenar à temperatura de 2 a 8 °C. Não agitar. Descartar qualquer quantidade após 24 horas à temperatura ambiente. Diluições devem ser preparadas utilizando-se glicose 5%, a concentração final deve estar entre 5 e 15 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 com concen-

tração abaixo de 15 microgramas. As soluções preparadas podem ficar sob temperatura ambiente até o máximo de 24 horas antes da administração, após esse período deverão ser descartadas. Sob temperatura entre 2°C e 8°C as soluções são estáveis por 7 dias. Evitar congelamento, soluções congeladas por mais de 24 horas ou mais de uma vez devem ser descartadas. Em seringas de tuberculina, filgrastim não diluído é estável por 24 horas sob temperatura de 15°C a 30°C e por 2 semanas sob temperatura de 2°C a 8°C. Frascos de filgrastim são estáveis por até 7 dias sob temperatura entre 9°C e 30°C.

FITOMENADIONA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.2

Apresentação

- Solução injetável a 10 mg/mL.

Indicações ¹⁻⁴

- Reversão do efeito de anticoagulantes.
- Hipoprotrombinemia adquirida ou induzida por varfarina.
- Profilaxia e tratamento de doença hemorrágica de recém-nascido.

Contraindicação ³

- Hipersensibilidade a fitomenadiona ou a qualquer outro ingrediente da formulação.

Precauções ^{4, 5, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - injeções intravenosas (somente em situações emergenciais; administrar lentamente).
 - altas doses de fitomenadiona em neonatos, principalmente prematuros (risco de hemólise, hiperbilirrubinemia e icterícia; não exceder dose recomendada).
 - hipoprotrombinemia hereditária ou induzida por insuficiência hepática (fitomenadiona pode não ser eficaz nestes casos).
 - idosos (reduzir doses).
 - insuficiência hepática.
- A administração empírica de fitomenadiona a recém-nascidos para tratamento de doença hemorrágica não deve substituir avaliação clínica e laboratorial pertinentes. Uma pronta resposta à terapêutica com fitomenadiona (encurtamento do tempo de protrombina em 2 a 4 horas), em geral, é diagnóstico de doença hemorrágica no recém-nascido. Falha na resposta terapêutica sugere condição diferente ou distúrbio de coagulação não relacionado à fitomenadiona.
- Determinações periódicas do tempo de protrombina são recomendadas para avaliar a necessidade de terapia adicional com fitomenadiona.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ^{1-3, 9}

Crianças

Tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido

- Dose de 1 mg, por via intramuscular ou subcutânea; doses adicionais podem ser administradas, se necessário, a cada 8 horas.

Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido

- Dose de 0,3 mg, por via intramuscular, para recém-nascidos pré-termo com menos de 1 kg de peso; logo após o nascimento.
- Dose de 0,5 mg, por via intramuscular, para recém-nascidos pré-termo com mais de 1 kg de peso, logo após o nascimento.

- Dose de 1 mg, por via intramuscular, para recém-nascidos a termo, logo após o nascimento.

Adultos

Reversão do efeito de anticoagulantes

- Inicialmente 2,5 a 10 mg, por via intramuscular ou intravenosa lenta, podendo chegar a 25 mg de acordo com a resposta. A dose inicial pode ser repetida a cada 6 a 8 horas se a resposta for inadequada. Durante o tratamento o tempo de protrombina do paciente deve ser monitorado.

Hipoprotrombinemia adquirida ou induzida por varfarina.

- Sangramento ausente ou de menor importância : 0,5 mg por injeção intravenosa lenta
- Hemorragia moderada: 10 a 20 mg por injeção intramuscular
- Hemorragia grave: 5 a 10 mg por injeção intravenosa lenta

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 9}

- Latência (via intravenosa): ação detectável em 1 a 2 horas, hemorragia controlada em 3 a 6 horas e concentrações normais de protrombina atingidas em 12 a 14 horas (tratamento de hemorragia)

Efeitos adversos ^{1, 3, 4, 9}

- Reação cutânea por administração intramuscular
- Anafilaxia; reações de hipersensibilidade incluindo rubor, dispneia, broncoespasmo, vertigem, hipotensão e colapso respiratório ou circulatório, os quais podem ser principalmente devido à presença de surfactante de óleo de castor polietoxilado em algumas formulações injetáveis do que devido a fitomenadiona.
- Anemia hemolítica (raro) e trombocitopenia (raro)

Interações de medicamentos ^{3, 5}

- Varfarina: uso concomitante pode causar mudanças ou flutuações do tempo de protrombina.

Orientação ao paciente

- Orientar o paciente para restringir a ingestão de vegetais verdes folhosos.
- Alertar para a possibilidade de surgimento de exantema, transtorno respiratório, vertigem, palpitação, paladar estranho na boca, dor, edema ou sensibilidade no lugar da injeção.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Não congelar. Proteger da luz.
- Cuidado: a fórmula do medicamento determina a via de administração, verificar informação com o produtor.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Pode ser diluída com cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou glicose 5% em cloreto de sódio 0,9% para injeção. 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.
- Incompatível com amobarbital sódico, cianocobalamina, cloridrato de dobutamina, fenitoína, pentobarbital sódico, secobarbital e secobarbital sódico.

ATENÇÃO: fitomenadiona só deve ser administrada por via intramuscular ou intravenosa quando inevitável, pois há riscos de reações adversas graves incluindo fatalidades.

FLUCONAZOL

Mirian Parente Monteiro

Na Rename 2010: item 5.3.1

Apresentações

- Cápsula 100 mg e 150 mg.
- Solução injetável 2 mg/mL.
- Pó para suspensão oral 10 mg/mL

Indicações ^{1-4, 8, 9}

- Candidemia
- Candidíase disseminada
- Candidíase de vias urinárias.
- Candidíase esofágica
- Candidíase orofaríngea (tratamento em pacientes com HIV).
- Candidíase vulvovaginal.
- Coccidiomicose (profilaxia e tratamento em pacientes com HIV)
- Criptococose pulmonar (tratamento em pacientes com HIV)
- Meningite criptocócica
- Prevenção de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

Contraindicações ^{1-3, 6, 9}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outro componente da fórmula.
- Porfirias agudas.

Precauções ^{1, 2, 5-7}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal, especialmente para tratamento prolongado (ver Apêndice D).
 - uso de altas doses, tratamentos prolongados ou uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos (monitorar a função hepática).
 - aumentos nas concentrações das transaminase séricas (8 vezes ou mais que o limite superior) ou sintomas de doença hepática (risco de necrólise hepática; suspender o tratamento).
 - imunocomprometidos que desenvolvem exantema durante a terapia com fluconazol (monitorar rigorosamente e descontinuar o tratamento se as lesões progredirem).
 - condições potencialmente pró-arrítmicas por induzirem prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes, incluindo o uso de determinados fármacos (aumenta o risco de palpitações, extrassístoles ventriculares e síncope; monitorar eletrocardiograficamente).
 - lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-3, 8, 9}

Crianças maiores de 6 meses

Candidemia e Candidíase sistêmica

- 6 a 12 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa

Candidíase esofágica

- 6 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, no dia 1, então 3 mg/kg/dia, até o máximo de 12 mg/kg/dia, por no mínimo 3 semanas; continuar por mais 2 semanas ou até resolução dos sintomas.

Candidíase esofágica (tratamento em pacientes com HIV)

- 6 mg/kg/dia, por via oral, no dia 1, então 3 a 6 mg/kg/dia, até o máximo de 400 mg/dose, por no mínimo 2 a 3 semanas.

Meningite criptocócica (pacientes infectados ou não com HIV)

- 12 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, no dia 1, então 6 mg/kg/dia, até o máximo de 12 mg/kg/dia, por 10 a 12 semana após cultura negativa no LCR; para supressão de recorrência a dose recomendada é de 6 mg/kg/dia. Ou então,.
- Indução: 12 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, no dia 1, então 6 a 12 mg/kg/dia, até o máximo de 800 mg/dia em combinação com flucitosina 25 mg/kg, por via oral, de 6 em 6 horas, por no mínimo 2 semanas.
- Consolidação: 12 mg/kg/dia, por via oral ou intravenosa, no dia 1, então 6 a 12 mg/kg/dia, até o máximo de 800 mg/dia, por no mínimo 8 semanas.
- Manutenção: 6 mg/kg/dia, por via oral, até o máximo de 200 mg/dia; considerar descontinuação quando a contagem de CD4 + se mantiver no mínimo em 200 células/microlitro durante 6 meses, em pacientes assintomáticos com 6 anos e mais de idade e que tenha recebido fluconazol e terapia antirretroviral por pelo menos 6 meses.

Adultos***Candidemia, Candidíase disseminada e Candidíase invasiva em pacientes não-neutropênicos***

- 400 a 600 mg/dia, por via intravenosa

Candidíase de vias urinárias

- 200 mg (3 mg/kg)/dia, por via oral ou intravenosa, durante 2 semanas.

Candidíase esofágica

- 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg)/dia, por via oral ou intravenosa, por 2 a 3 semanas.

Candidíase esofágica (tratamento em pacientes com HIV)

- 100 mg/dia, até o máximo de 400 mg/dia, por via oral ou intravenosa, por 2 a 3 semanas.

Candidíase orofaríngea (tratamento em pacientes com HIV)

- 200 mg, por via intravenosa, no dia 1, seguidos por 100 mg/dia, por no mínimo 2 semanas.

Candidíase vulvovaginal

- Não complicada: 150 mg, por via oral em dose única.
- Complicada: 150 mg, por via oral, a cada 72 horas, por 3 doses.
- Recorrente: 150 mg, por via oral, uma vez por semana, por até 6 meses.

Coccidiomicose (profilaxia e tratamento em pacientes com HIV)

- Profilaxia: 400 mg/dia, por via oral; continuar até contagem de CD4+ manter-se no mínimo de 250 células/microlitros durante 6 meses.
- Tratamento: 400 a 800 mg/dia, por via oral ou intravenosa.
- Manutenção: 400 mg/dia, por via oral.

Criptocose pulmonar (tratamento em pacientes com HIV)

- 200 a 400 mg/dia, por via intravenosa, indefinidamente. Ou então,.
- 400 mg/dia, por via oral ou intravenosa, e flucitosina 100 a 150 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 4 doses diárias, durante 10 semanas.

Meningite criptocócica

- 400 mg/dia, por via oral ou intravenosa, no dia 1, então 200 mg/dia, até o máximo de 400 mg/dia; tratar por 10 a 12 semana após cultura negativa no LCR.

Meningite criptocócica (tratamento em pacientes com HIV)

- 400 mg/dia, por via oral ou intravenosa, no dia 1, então 200 mg/dia, por 10 a 12 semana após cultura negativa de LCR; para supressão de recorrência a dose recomendada é de 200 mg/dia. Ou então,.
- Indução: 400 mg/dia, por via oral ou intravenosa, em associação com anfotericina B 0,7 mg/kg/dia, durante 2 semanas; OU 400 a 800 mg/dia, em associação com flucitosina 25 mg/kg, por via oral, de 6 em 6 horas, durante 4 a 6 semanas.

- Consolidação: 400 mg/dia, por via oral, durante 8 semanas, seguidos de 200 mg/dia indefinidamente ou até contagem de CD4 + se mantiver no mínimo de 250 células/microlitros durante 6 meses sob tratamento antirretroviral.

Prevenção de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea

- 400 mg/dia, por via oral ou intravenosa; pacientes sujeitos a granulocitopenia (menos de 500 neutrófilos/mm³) devem iniciar a prevenção durante vários dias previamente ao início da neutropenia, e continuar por 1 semana após a contagem de neutrófilos alcançar 1000/mm³.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 8}

- Absorção: rápida, quase completa e independe da presença de ácidos ou alimentos.
- A terapia intravenosa é geralmente reservada para pacientes que não toleram ou são incapazes de tomar o fármaco pela via oral.
- Biodisponibilidade: acima de 90% (comprimidos e injeção intravenosa)
- Distribui-se por todos os tecidos e fluidos.
- Metabolismo : hepático
- Tempo para o pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas. (comprimido, injeção intravenosa). Idosos: 1,3 horas (comprimido, injeção intravenosa).
- Excreção: renal (predominante em forma ativa; 11% como metabólitos).
- Taxa de depuração endógena – 0,27 to 0,63 mL/min/kg. Idosos: 0,124 mL/min/kg (comprimido, injeção intravenosa). Crianças 5 a 15 anos – 0,4 to 0,66 mL/min/kg (comprimido, injeção intravenosa). Neonatos, idade gestacional de 26 a 29 semanas, 0,18 to 0,333 mL/min/kg (comprimido, injeção intravenosa).
- Excreção Renal (%) – 80% de fármaco inalterado, 11% metabólitos (comprimido, injeção intravenosa). Idosos: 22% do fármaco inalterado (comprimido, injeção intravenosa).
- Meia-vida: 30 horas (triplica em pacientes com DCE inferior a 20 mL/minuto e é muito prolongada em prematuros). Idosos: 46,2 horas (comprimido, injeção intravenosa). Crianças: 15,2 to 25 horas (comprimido, injeção intravenosa). Hemodiálise: 8,7 horas.
- É removido por diálise.

Efeitos adversos ^{1-4, 8, 9}

Graves:

- Anafilaxia
- Síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitose, necrólise epidérmica tóxica.

Comuns:

- Hipersensibilidade (febre, calafrios, exantema, prurido)
- Náusea, vômitos, dores abdominais, dispepsia, distúrbio de paladar, flatulência, diarreias em aproximadamente 1,5-8,5% dos pacientes.
- Elevação transitória das enzimas hepáticas (5-11%), necrólise hepática e outros, disfunção hepática.
- Hiperlipidemia, hiperglicemia, leucopenia, trombocitopenia, hipopotassemia.
- Prurido, exantema, incluindo exantema difuso acompanhado de eosinofilia (5%), alopecia, erupção maculo-papular, angioedema.
- Prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes.
- Amenorreia.
- Hipopotassemia, hipocortisolismo secundário, efeitos hematológicos e trombocitopenia.
- Tonturas, convulsão, cefaleia (2%), sonolência, delirium/coma, distúrbios psiquiátricos, parestesia de mãos e pés.

Observação: efeitos adversos do sistema nervoso têm sido relatado em aproximadamente 14-20% das mulheres recebendo dose única de fluconazol para tratamento de candidíase vulvovaginal.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Acenocumarol, dicumarol, femprocumona, varfarina: aumento do risco de sangramento, por decréscimo do metabolismo do anticoagulante. Em pacientes recebendo terapia anticoagulante, o tempo de protrombina ou a razão internacional normalizada (RNI) deveria ser estreitamente monitorada com a introdução e suspensão do fluconazol, e também durante a terapia simultânea. Ajustes na dose do anticoagulante podem ser necessários a fim de manter o nível desejado de anticoagulação.
- Alfentanila e fentanila: efeitos opioides prolongados ou aumentados (depressão do sistema nervoso central e depressão respiratória). Monitorar cuidadosamente pacientes para sinais e sintomas de toxicidade por opioide.
- Amitriptilina e nortriptilina: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, e parada cardíaca).
- Antagonistas de canais de cálcio diidropiridínicos (anlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino): decréscimo do metabolismo do antagonista de canal de cálcio, resultando em aumento das concentrações séricas e toxicidade (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico). O uso concomitante não é recomendado (particularmente com isradipino). Se a combinação de agente diidropiridínico com fluconazol for utilizada, monitorar o paciente para sinais de toxicidade e considerar a redução de dose do antagonista de canais de cálcio ou a suspensão de um dos fármacos.
- Astemizol, bepridil, cisaprida, pimizida, tioridazina, ziprasidona: risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*).
- Carbamazepina: risco aumentado de toxicidade da carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia convulsões e coma).
- Cerivastatina, sinvastatina, rosuvastatina: risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise (especialmente com as duas primeiras). Se a administração com fluconazol é necessária, monitorar o paciente para sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise. Monitorar concentrações de creatinina cinase e descontinuar o uso se houver aumento acentuado deste parâmetro laboratorial, ou em caso de suspeita ou diagnóstico de miopatia ou rabdomiólise.
- Ciclosporina: risco aumentado de toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia).
- Cimetidina: redução da absorção gastrointestinal, com decréscimo da efetividade do fluconazol.
- Citalopram: risco aumentado de síndrome serotoninérgica. Monitorar sinais e sintomas da síndrome e outros eventos adversos causados pelo citalopram.
- Claritromicina e fluoxetina: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, e parada cardíaca).
- Colchicina: aumento das concentrações e da toxicidade da colchicina. Se o uso concomitante for necessário, reduzir a dose da colchicina.
- Derivados da ergotamina: risco aumentado de ergotismo (náusea, vômitos, isquemia vasoespástica) devido à inibição do metabolismo pelo citocromo P450 3A4. O uso concomitante com fluconazol é contraindicado.
- Fenitoína e fosfenitoína: redução do seu metabolismo, com risco aumentado de toxicidade (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremores). Ao introduzir o fluconazol, monitorar concentrações da fenitoína e sintomas de toxicidade.
- Gemifloxacino, levofloxacino: risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca) por efeitos cardíacos aditivos. A administração simultânea de dois fármacos que prolon-

gam o intervalo QT não é recomendada. Se o uso simultâneo de fluconazol e levofloxacino for considerado necessário, proceder com cautela e monitorar pacientes quanto a dose, ECG e eletrólitos.

- Glimepirida: aumento das concentrações de glimepirida e risco de hipoglicemia, devido à inibição da biotransformação da glimepirida, mediada por isoenzima do citocromo P450 (2C9).
- Losartana: inibição do metabolismo da losartana em seu metabólito ativo. Monitorar pacientes para controle contínuo de sua hipertensão.
- Midazolam: aumento da concentração e toxicidade potencial destes fármacos (sedação excessiva e efeitos hipnóticos prolongados), devido à inibição pelo fluconazol do metabolismo mediado pelo sistema CYP450 3A4 (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hiperpotassemia).
- Nevirapina: aumento das concentrações plasmáticas de nevirapina. A coadministração não é recomendada, sendo necessária extrema cautela na administração concomitante, devendo os pacientes ser rigorosamente monitorados em relação aos efeitos adversos da nevirapina.
- Nitrofurantoína: risco aumentado de toxicidade hepática e pulmonar. Evitar o uso concomitante, mas se este for necessário, monitorar a toxicidade hepática e pulmonar.
- Rifabutina: aumento da concentração sérica e da toxicidade da rifabutina (uveíte, dor ocular, fotofobia, distúrbios visuais). Monitorar estreitamente o paciente para sintomas de toxicidade. Em caso de uveíte, descontinuar a rifabutina e utilizar agentes midríaticos.
- Rifampicina: diminuição das concentrações séricas do fluconazol e da atividade antifúngica.
- Rosuvastatina: exposição aumentada à rosuvastatina e risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise.
- Sinvastatina: risco aumentado de miopatia e rabdomiólise. Inibição pelo fluconazol do metabolismo da sinvastatina mediado pelo citocromo P4503A4. Se a administração concomitante com fluconazol for necessária, monitorar o paciente para sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise. Monitorar os níveis de creatinina cinase e descontinuar o uso se os níveis mostram aumento acentuado, ou em caso de suspeita diagnóstico de miopatia ou rabdomiólise.
- Tacrolimo: concentração aumentada do tacrolimo devido a inibição do seu metabolismo pelo fluconazol, mediado por CYP3A.
- Tipranavir: aumento da exposição ao tipranavir, com aumento do risco de efeitos adversos.
- Trimetrexato: toxicidade aumentada do trimetrexato (supressão da medula óssea, disfunção hepática e renal e ulceração gastrointestinal), por redução do seu metabolismo. Se for clinicamente possível evitar a administração concomitante. Caso esta seja necessária, monitorar os níveis séricos e a toxicidade do trimetrexato (supressão da medula óssea, disfunção hepática e renal e ulceração gastrointestinal).
- Valdecóxibe: aumento da concentração plasmática e dos efeitos adversos do valdecóxibe (cefaleia, vômitos, náusea e dor abdominal), devido à inibição do metabolismo do valdecóxibe pelo citocromo P4502C9. Monitorar o paciente em relação a efeitos adversos.

Orientações ao paciente ³

- Agitar bem o frasco com a suspensão oral antes de usar. Medir a dose com a colher, copo ou seringa de medida.
- Em caso de perder a hora de tomada do medicamento, tome assim que puder. Se já estiver próximo da hora da dose seguinte, espere até o momento

correto da próxima dose. Não use medicamento a mais para compensar a dose que não foi tomada.

- Descartar a sobra da suspensão oral até 14 dias após o término do tratamento.
- Antes de usar o medicamento informar se estiver grávida ou amamentando.
- Usar o medicamento pelo tempo prescrito. Não interromper o tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 9, 11}

- Armazenar a cápsula e o pó para suspensão sob temperatura abaixo de 30 °C.
- Armazenar a suspensão reconstituída entre 30 °C e 5 °C. Proteger do congelamento.
- Armazenar soluções injetáveis em refrigerador, não congelar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- As injeções de fluconazol para infusão intravenosa deverão ser inspecionadas visualmente quanto a possível descoloração e presença de material particulado, antes da administração, sempre que a solução e o frasco permitirem.
- Em crianças a administração por infusão intravenosa, administrar por tempo de 10 -30 minutos, não exceder taxa de infusão de 5-10 mL/minuto.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número muito elevado de interações de medicamentos, sendo necessária uma pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar o fluconazol ou outros medicamentos no esquema do paciente.

FLUMAZENIL

Elaine Silva Miranda

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável com 0,1 mg/mL.

Indicações ²⁻⁴

- Reversão da sedação por benzodiazepínico.
- Tratamento de sobredose de benzodiazepínico.

Contraindicações ²⁻⁴

- Hipersensibilidade a flumazenil.
- Dependência a benzodiazepínicos ou em pacientes que receberam benzodiazepínicos para tratar condições com risco de morte, tais como estado epilético e controle da pressão intracraniana.
- Sinais de intoxicação por antidepressivo tricíclico.
- Pacientes que receberam bloqueador neuromuscular, até que o efeito do bloqueador tenha sido totalmente eliminado.

Precauções ^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - dependência a álcool e/ou psicotrópicos.
 - distúrbios do pânico.
 - danos cerebrais, cardiopatia
 - idosos e crianças.
 - insuficiência renal
 - lactação.
- A reversão de efeito de benzodiazepínicos pode resultar em convulsões.

- A depressão respiratória induzida por benzodiazepínicos também deve ser tratada com suporte ventilatório.
- A utilização de flumazenil não deve substituir um período de monitoria adequado após o procedimento cirúrgico.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3}

Crianças

Reversão da atividade benzodiazepínica em crianças com 1 ano ou mais

- Dose de 0,01 mg/kg, por via intravenosa (diluído em solução de glicose a 5%, Ringer + lactato ou cloreto de sódio a 9%, lentamente, em veia de grande calibre), em 15 a 30 segundos.
- Caso a resposta não seja obtida dentro dos próximos 45 a 60 segundos, repetir a dose de 0,01 mg/kg a intervalos de 1 minuto.
- Dose máxima total 0,05 mg/kg ou 1 mg, o que for menor.

Nota: A eficácia e segurança na reversão de sedação em menores que 1 ano não foi determinada.

Adultos

Tratamento de dose excessiva de benzodiazepínico ou suspeita

- Dose inicial: 0,2 mg, por via intravenosa (diluído em solução de glicose a 5%, Ringer + lactato ou cloreto de sódio a 9%, lentamente, em veia de grande calibre), em 15 a 30 segundos.
- Caso a resposta não seja obtida dentro dos próximos 30 segundos, administrar nova dose de 0,3 mg em 30 segundos.
- Doses adicionais de 0,5 mg podem ser administradas após intervalo de 60 segundos, até dose máxima acumulada de 2 a 3 mg quando em tratamento intensivo.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início de resposta: 1 a 2 minutos. Tempo médio para abertura dos olhos e autoidentificação em torno de 4 minutos.
- Duração de efeito: 30 a 60 minutos.
- Meia-vida de eliminação: 40 a 80 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ^{2, 4}

- Arritmias cardíacas, convulsões generalizadas (especialmente em pacientes epilépticos, usuários crônicos de benzodiazepínicos e com sinais de intoxicação por antidepressivos cíclicos).
- Náusea (11% a 16%), vômito (11%)
- Cefaleia, tontura, sedação, visão borrada, crise de pânico em pacientes com transtorno do pânico.
- Hipotensão, vasodilatação.
- Tromboflebite, exantema, dor no lugar da injeção.
- Após rápida reversão: ansiedade, agitação e medo.

Interações de medicamentos ³

- Oxidodona, tapentadol e zolpidem: o uso concomitante com flumazenil pode resultar em aumento da depressão no sistema nervoso central, podendo aumentar depressão respiratória. Recomenda-se redução de dose inicial da oxidodona a um terço ou à metade da dose; nos outros casos, pode ser necessário reduzir a dose de um ou ambos os medicamentos.

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 8}

- Orientar para não operar máquinas ou dirigir veículos durante as primeiras 24 horas porque o efeito benzodiazepínico pode reaparecer.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 3, 8}

- Armazenar à temperatura entre 15 e 30 °C.

- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Compatível com solução de glicose 5%, solução de Ringer + lactato e cloreto de sódio a 0,9%, permanecendo estável por 24 horas.

ATENÇÃO: como a meia-vida do flumazenil é menor que a dos benzodiazepínicos, pode ocorrer retorno da sedação após 1 a 2 horas, com possibilidade de depressão respiratória. Doses adicionais poderão ser necessárias. Flumazenil não deve ser utilizado até que o bloqueio neuromuscular associado à anestesia geral seja revertido. A administração deve ser feita por profissional experiente.

FLUORESCÉINA SÓDICA

Eudiana Vale Francelino

Na Rename 2010: item 21.7

Apresentação:

- Colírio 1%.

Indicações ^{1-4, 6, 8, 11}

- Detecção de lesões e corpos estranhos na córnea.
- Auxílio no diagnóstico em angiografia oftálmica.
- Auxílio no ajuste de lentes de contato duras.
- Teste de potência lacrimal.
- Tonometria (combinado com lidocaína).

Contraindicações ^{1, 3, 5, 8}

- Hipersensibilidade à fluoresceína ou a outro componente da formulação.
- Uso concomitante com lentes de contato moles.

Precauções ^{1, 2, 4, 6, 11}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - associação com colírio anestésico local – lidocaína (evitar em neonatos devido à imaturidade do sistema enzimático metabolizador desses pacientes).
 - direção de veículo ou operação de maquinário (turvação transitória da visão; aguardar restabelecimento para retomar tais atividades).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 11}

Adultos e crianças

Detecção de lesões e corpos estranhos na córnea; auxílio no diagnóstico em angiografia oftálmica; auxílio no ajuste de lentes de contato duras; tonometria

- Instilar 1 a 2 gotas da solução oftálmica, esperando alguns segundos para que atinja o epitélio corneano. Lavar com água estéril para retirar o excesso, dando sequência ao procedimento.

Teste de potência lacrimal

- Instilar 1 a 2 gotas da solução oftálmica.
 - as secreções nasais são examinadas sob luz azul após seis minutos da instilação;
 - os canais lacrimais são considerados desobstruídos se traços do corante estiverem presentes nas secreções.

Efeitos adversos ^{4, 85}

- Raros e locais; ardência passageira é o efeito mais frequente.
- Visão borrada transitória.
- Irritação e erupção cutânea, descoloração amarelada da pele ou olhos.
- Urina de cor amarela brilhante.

Orientações aos pacientes ^{3, 8}

- Orientar para remover lentes de contato do tipo macias antes do exame e aguardar pelo menos 1 hora após o exame para recolocá-las. Lavar abundantemente os olhos com cloreto de sódio 0,9% 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 à cautela para operar máquinas ou dirigir até o restabelecimento da visão.

Aspectos farmacêuticos ³

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

FLUORETO DE SÓDIO

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2010: item 11

Apresentação

- Solução bucal 2 mg/mL (FN)

Indicações ^{1-4, 17}

- Profilaxia da cárie dental.

Contraindicações ^{3, 4}

- Hipersensibilidade a fluoreto.
- Crianças com menos de 6 meses de idade.
- Áreas onde a água é fluoretada ou onde a quantidade de flúor é naturalmente elevada, acima de 0,6-0,7 ppm.

Precauções ^{1, 3, 4, 17, 51}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças (supervisionar durante a realização dos bochechos).
 - uso excessivo e/ou prolongado (pode causar fluorose dos dentes e alterações ósseas em crianças).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Não exceder a dose recomendada
- Não deglutir a solução.
- Limpar as superfícies dentárias antes das aplicações para promover maior contato do composto fluoretado com os dentes.

Esquemas de administração ^{1-4, 17}

Adultos e crianças acima de 6 anos

Profilaxia da cárie dental

- Bochechos diários, durante 1 minuto, com 5 mL a 10 mL da solução diluída em 1:4 de água (0,05%). Ou então,
- Bochechos semanais, durante 1 minuto, com 10 mL da solução sem diluir.

Nota: para crianças, a dose diária pode variar considerando o conteúdo de fluoreto na água, a dieta utilizada e a idade.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Não deve haver absorção sistêmica na aplicação tópica por bochechos

Efeitos adversos ^{1-4, 7}

- Distúrbios na formação do tecido dentário (fluorose dentária) e alterações ósseas se houver consumo crônico excessivo
- Coloração dos dentes: manchas brancas (doses recomendadas), coloração marrom-amarelada (doses excessivas)
- Exantema.
- Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal.

Interações de medicamentos ^{1, 3, 4, 51}

- Leite ou produtos lácteos: pode haver retardo na absorção e diminuição do pico de concentração do fluoreto.
- Sais de cálcio, magnésio e alumínio: pode haver redução na absorção do fluoreto.

Orientações aos pacientes ^{2-4, 17}

- Adotar o período da noite, após escovar os dentes e antes de dormir, para fazer os bochechos. Não deglutir a solução enxaguatória.
- Não comer, beber ou escovar os dentes durante 15 a 30 minutos após a utilização da solução.
- Não utilizar medicamentos contendo sais de cálcio ou 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 ³

- Armazenar o fluoreto de sódio em recipiente hermético, sob temperatura entre 15 e 30 °C.
- Observar o prazo de validade indicado pelo produtor.

FLUORURACILA

Tatiana Aragão Figueiredo

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 6.1.2**Apresentações**

- Solução injetável 50 mg/mL.
- Creme 50 mg/g.

Indicações ¹⁻³

- Carcinomas de mama, pâncreas, estômago, cólon, colorretal, cabeça e pescoço (uso parenteral).
- Carcinomas de células basais superficiais e ceratoses solares (uso tópico).

Contraindicações ^{1, 3, 4, 9}

- Hipersensibilidade ao fármaco e componentes da formulação.
- Mielossupressão grave.
- Deficiência da enzima di-hidropiridina desidrogenase (risco de toxicidade sistêmica com tratamento tópico).
- Desnutrição.
- Gravidez existente ou potencial.
- Lactação (ver Apêndice B).
- Infecções graves.

Precauções ²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - vômito e diarreia intratáveis, queda na contagem de leucócitos e plaquetas, estomatite, hemorragia ou isquemia miocárdica (suspender terapia).
 - radioterapia ou quimioterapia prévia.
 - insuficiência renal.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - histórico de doença cardíaca.
 - idosos (são mais Suscetíveis aos efeitos da mielossupressão).
 - crianças (eficácia e segurança não estabelecidas).
 - metástases envolvendo a medula óssea.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC) : D (solução injetável) e (FDA): X (creme para uso tópico) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹

Adultos

Carcinomas de mama, pâncreas, estômago, cólon, colorretal, cabeça e pescoço

- 500 a 600 mg/m², por injeção intravenosa em bolo, a cada 3 a 4 semanas; ou, 425 mg/m², por injeção intravenosa em bolo, em dias 1 a 5, a cada 4 semanas. Dose máxima: 800 mg/dia, não excedendo 400 mg/dia em pacientes de alto risco.
- 2.000 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, durante 4 a 5 dias, a cada 3 a 4 semanas; ou, 2.300 a 2.600 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, no dia 1 de cada semana; ou, 225 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua, durante 5 a 8 semanas, com radioterapia.

Carcinomas de células basais superficiais e ceratoses solares

- Aplicar fina camada sobre a lesão, uma ou duas vezes ao dia, até 4 a 6 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Duração de efeito: 3 semanas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal e pulmonar.
- Meia-vida: 6 a 22 minutos.
- No uso tópico a absorção é mínima.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Mielossupressão, anemia, leucopenia, trombocitopenia.
- Hepatite, atrofia do fígado, cirrose, fibrose, necrólise e insuficiência hepáticas.
- Exantema maculopapular, dermatite, alopecia, descoloração da pele, exantema.
- Efeito irritativo local.
- Dor abdominal, estomatite, diarreia, anorexia, náuseas, vômitos, esofagite, úlcera.
- Toxicidade ocular.
- Mais raramente pode ocorrer: irritação ocular, lacrimejamento excessivo acidente vascular cerebral, doença desmielinizante do sistema nervoso central, encefalopatia, cognição prejudicada, neurotoxicidade, neuropatia periférica, palmar-plantar (síndrome pé-mão), angina, cardiomiopatia, arteriosclerose coronária, enfarte do miocárdio, tromboflebite.

Interações de medicamentos ^{3, 37}

- Ácido folínico, metronidazol: o uso concomitante com fluoruracila pode levar à toxicidade por esta última. O uso concomitante de fluoruracila com metronidazol deve ser evitado, se possível, mas se o mesmo for necessário, deve-se monitorar o paciente para sinais de toxicidade por fluoruracila.
- Fenitoína: o uso concomitante com fluoruracila pode resultar em toxicidade aguda por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremores).
- Hidroclorotiazida: o uso concomitante pode levar a mielossupressão.
- Levamisol: o uso concomitante pode resultar em hepatotoxicidade.
- Tamoxifeno: o uso concomitante pode aumentar o risco de tromboembolismo. Em pacientes utilizando tamoxifeno na quimioterapia de câncer de mama, o risco da adição de fluoruracila deve ser avaliado em relação aos potenciais benefícios.
- Vacinas com vírus vivos e vacina contra rotavírus : o uso concomitante com agentes quimioterápicos pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina. A vacinação contra rotavírus é contraindicada em pacientes utilizando quimioterápicos. A vacinação com outras vacinas de vírus vivos pode ser realizada decorridos no mínimo três meses do fim da quimioterapia.
- Varfarina: aumento do efeito anticoagulante de varfarina.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4}

- Aumentar ingestão diária de alimentos ricos em tiamina e a ingestão de líquidos durante o tratamento.
- Orientar para não ingerir bebidas alcoólicas enquanto utilizar este medicamento.
- Evitar gravidez.
- 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. Aplicar o creme preferivelmente com o auxílio de um aplicador não metálico ou utilizando luvas. Evitar aplicar na área de olhos e mucosas.
- Evitar exposição ao sol durante o tratamento.
- Hemograma deve ser pedido com frequência durante o tratamento sistêmico, para contagem de plaquetas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar a solução e o creme à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C e proteger da luz.
- Leve coloração não significa inativação da solução.
- Se exposta ao frio, a solução precipita, leve aquecimento dissolve novamente o precipitado.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Diluições em solução fisiológica ou glicosada a 5% são estáveis à temperatura ambiente por 72 horas.
- Incompatibilidades: Preparações de fluoruracila são alcalinas, e problemas de compatibilidade podem ocorrer com preparações e fármacos ácidos ou aqueles que são instáveis na presença de álcalis. A fluoruracila é descrita como incompatível com citarabina, diazepam, doxorrubicina (e presumivelmente outras antraciclinas que são instáveis em pH alcalino) e folinato cálcico.

ATENÇÃO: recomenda-se que fluoruracila seja administrada somente por médico qualificado ou sob sua supervisão. Devido à possibilidade de reações tóxicas graves, recomenda-se que os pacientes sejam hospitalizados, pelo menos, durante o curso inicial da terapia.

FLUOXETINA (ver CLORIDRATO DE FLUOXETINA)

FOLINATO DE CÁLCIO

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: itens 5.6.2.3, 6.3, 8.2**Apresentações**

- Comprimido 15 mg.
- Pó para solução injetável 50 mg.
- Solução injetável 3 mg/mL.

Indicações ¹⁻⁴

- Resgate em intoxicação causada por antagonistas do ácido fólico.
- Anemia megaloblástica por deficiência de folato (quando terapia oral não for possível).
- Câncer colorretal avançado (tratamento paliativo).

Contraindicações¹⁻³

- Administração por injeção intratecal.
- Hipersensibilidade ao folinato de cálcio.
- Anemia perniciosa ou outras anemias megaloblásticas devidas à deficiência de vitamina B₁₂.
- Câncer colorretal em pacientes pediátricos.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - anormalidades no sistema nervoso central (em combinação com fluoruracila).
 - sintomas de toxicidade gastrointestinal de qualquer gravidade (não iniciar ou continuar o uso de folinato de cálcio associado à fluoruracila; aguardar resolução dos sintomas).
 - combinação de folinato de cálcio com fluoruracila (maior risco de toxicidade gastrointestinal).
 - idosos e pacientes enfraquecidos (em combinação com fluoruracila).
 - crianças susceptíveis a convulsões (o folinato pode aumentar a frequência das convulsões).
 - história de convulsões (em combinação com fluoruracila).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D)
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{3, 4}

Crianças

Resgate em intoxicação causada por antagonistas do ácido fólico

- Metotrexato em altas doses: administrar 10 mg/m², por via intramuscular ou intravenosa ou oral, a cada 6 horas, até que as concentrações plasmáticas de metotrexato fiquem abaixo de 0,01 micromolar. Se após 24 horas os níveis de creatinina sérica encontrarem-se 50% acima do normal e as concentrações plasmáticas de metotrexato mantiverem-se acima de 5 micromolar, ou se ao final de 48 horas as concentrações plasmáticas de metotrexato mantiverem-se acima de 0,9 micromolar, a dose de folinato de cálcio deve ser aumentada para 100 mg/m² e administrada por via intravenosa, a cada 3 horas, até que as concentrações plasmáticas de metotrexato fiquem abaixo de 0,01 micromolar.
- Antagonistas de ácido fólico menos potentes (trimetoprima, pirimetamina); administrar 5 a 15 mg/dia, por via oral, até que a hematopoiese normal seja restaurada.

Anemia megaloblástica por deficiência de folato

- Dose de até 1 mg/dia, por via intramuscular ou intravenosa.

Adultos

Resgate em intoxicação causada por antagonistas do ácido fólico

- Metotrexato em altas doses: administrar 10 mg/m², pela via intramuscular ou intravenosa ou oral, a cada 6 horas, até que as concentrações plasmáticas de metotrexato fiquem abaixo de 0,01 micromolar. Se após 24 horas os níveis de creatinina sérica encontrarem-se 50% acima do normal e as concentrações plasmáticas de metotrexato mantiverem-se acima de 5 micromolar, ou se ao final de 48 horas as concentrações plasmáticas de metotrexato mantiverem-se acima de 0,9 micromolar, a dose de folinato de cálcio deve ser aumentada para 100 mg/m² e administrada por via intravenosa, a cada 3 horas, até que as concentrações plasmáticas de metotrexato fiquem abaixo de 0,01 micromolar.
- Antagonistas de ácido fólico menos potentes (trimetoprima, pirimetamina), administrar 5 a 15 mg/dia, por via oral, até que a hematopoiese normal seja restaurada.

Anemia megaloblástica por deficiência de folato

- Dose de até 1 mg/dia, administradas por via intramuscular ou intravenosa, tem-se mostrado efetiva.

Câncer colorretal avançado (tratamento paliativo)

- Administrar 200 mg/m², por via intravenosa, durante 3 minutos, seguidos de 370 mg/m²/dia de fluoruracila, por via intravenosa, durante 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 relevantes^{3, 4}

- A absorção oral de folinato de cálcio satura-se em doses únicas maiores que 25 mg.
- Pico de concentração: 28 minutos (intramuscular), 10 minutos (intravenoso), 1,2 horas (via oral)
- Meia-vida de eliminação: 6,2 horas (intravenoso e intramuscular), 5,7 horas (via oral)
- Excreção: renal (80 a 90%) e fecal (5 a 8%).

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Diarreia, náusea, vômitos, estomatites.
- Hipopotassemia (65%).
- Fadiga.
- Alopecia.
- Leucopenia.
- Reações alérgicas.
- Convulsões e/ou síncope (raro), insônia, agitação, depressão (raro).
- Febre após administração parenteral.

Interações de medicamentos³

- Capecitabina e fluoruracila: o uso concomitante com folinato de cálcio pode resultar no aumento das concentrações de fluoruracila (metabólito da capecitabina) com consequente aumento de toxicidade.
- Fenitoína, fenobarbital e primidona: a concentração plasmática e eficácia destes fármacos pode ser reduzida.

Orientações ao paciente³

- Se esquecer alguma dose contatar o médico ou farmacêutico para instruções.
- Informar se for necessário utilizar medicamentos contendo sulfa ou anticonvulsivantes.
- Evitar gravidez.

Aspectos farmacêuticos^{3, 4}

- Manter os comprimidos à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao abrigo de luz direta, calor e umidade.
- Manter solução injetável à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, proteger de luz direta.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir pó 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.
- 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, trimetrexato, carboplatina, anfotericina B, lansoprazol, cloridrato de epirrubicina, pantoprazol sódico, quinupristina/dalfopristina, bicarbonato de sódio.

ATENÇÃO: o folinato de cálcio é um derivado do ácido folínico, entretanto, nos estados unidos é utilizada a denominação genérica leucovirin calcium. A denominação comum brasileira (DCB), oficial no Brasil, é folinato de cálcio, assim, o uso do sinônimo “leucovirina cálcica” deve ser evitado.

FOSFATO DE CODEÍNA

Aline Lins Camargo

Na Rename 2010: item 2.2

Apresentação

- Comprimidos 30 mg.

Indicações ^{1-4, 8-17, 86, 87}

- Dor leve a moderada, aguda ou crônica.

Contraindicações ^{1-3, 17, 87}

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

Precauções ^{1-4, 6, 8, 17, 87}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos e enfraquecidos, condições abdominais agudas, doença de Addison, febre, alcoolismo agudo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipotensão, choque, miastenia grave, hipotireoidismo, hipertrofia prostática ou estreitamento uretral, dependência a opioides, pressão intracraniana aumentada, coma, doenças obstrutivas ou inflamatórias do intestino, doenças do trato biliar, convulsões, insuficiência adrenocortical grave.
 - insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
 - interrupção de tratamento prolongado (a retirada do opioide deve ser gradual).
 - lactação (ver Apêndice B).
- A dose pode necessitar de ajuste individual, pois a resposta clínica é amplamente variável.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (Categoria D para uso prolongado ou em altas doses próximo do parto) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 8, 17, 87}

Crianças

Dor leve a moderada

- De 6 a 12 anos: 0,5 a 1 mg/kg/dose, por via oral, a cada 4 a 6 horas. Até o máximo de 60 mg/dia.

Adultos

Dor leve a moderada

- Dose de 15 a 60 mg, por via oral, a cada 4 horas, quando necessário. Até o máximo de 240 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 8, 17, 87}

- Início de efeito: 30 a 60 minutos.
- Pico do efeito: 30 a 120 minutos.
- Duração de efeito: 4 a 6 horas.
- Meia-vida de eliminação: 2,5 a 3,5 horas.
- Metabolismo: hepático – metabólito ativo: morfina.
- Excreção: principalmente renal.

Efeitos adversos ^{1-3, 17, 87}

- Frequentes (1->10%)
- Obstipação, náusea, vômito, anorexia e xerostomia.
- Sedação, sonolência, tontura, cefaleia, confusão, dependência física.
- Dificuldade de urinar.
- Fraqueza
- Visão borrada
- Exantema, urticária
- Dispneia

Graves

- Convulsões, alucinações, insônia, depressão, pesadelos.
- Taquicardia ou bradicardia, hipotensão.
- Depressão respiratória.

Interações de medicamentos ^{1-3, 8, 17}

- Álcool: possível aumento dos efeitos sedativos, hipotensores e depressores do sistema nervoso central. 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, rinorreia, ansiedade, inquietação, elevação da temperatura ou piloereção) e decréscimo da efetividade da codeína, quando em uso prolongado do opioide. Uso concomitante é contraindicado. Pacientes devem estar sem usar opioides, no mínimo, por 7 a 10 dias antes de iniciar tratamento com naltrexona.
- Agonistas/antagonistas de opioides (por exemplo, naloxona, buprenorfina, nalbufina): pode resultar em sintomas de retirada dos opioides. Antagonistas de opioides devem ser administrados cautelosamente em pessoas com suspeita de dependência física de qualquer agonista de opioide. Se ocorrerem sinais e sintomas de síndrome de retirada, recomenda-se reinstituição da terapia opioide seguida de redução gradual da dose de opioide 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 ^{1-3, 8}

- Reforçar necessidade de aumentar ingestão de líquido, para evitar obstipação.
- Evitar uso concomitante de hipnóticos, ansiolíticos, medicamentos para alívio sintomático de gripe e resfriados, antialérgicos, pelo risco de tontura ou sonolência. Evitar uso de bebidas alcoólicas durante a utilização do medicamento.
- 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 não interromper abruptamente o uso deste medicamento, pode ser necessária a diminuição gradual da dose antes da interrupção do tratamento.
- 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 ⁸

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

FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2010: itens 3.2, 6.3

Apresentação

- Solução injetável 4 mg/mL

Indicações ¹⁻³

- Adjuvante do tratamento de meningite tuberculosa.
- Adjuvante do tratamento emergencial de reações anafiláticas.
- Dermatites e dermatoses complicadas e/ou graves.
- Doenças inflamatórias do sistema musculoesquelético.
- Doenças respiratórias graves.
- Edema cerebral associado a tumor cerebral primário ou metastático, craniotomia e traumatismo craniano.
- Exacerbação de doenças inflamatórias intestinais.
- Hipercalemia associada a câncer.
- Insuficiência adrenocortical primária ou secundária.
- Náusea e vômito induzidos por quimioterapia antineoplásica.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.
- Síndrome nefrótica idiopática ou secundária a lúpus eritematoso sistêmico.
- Supressão de curto prazo de inflamação em doenças alérgicas.
- Tratamento paliativo de leucemias, linfomas e outras malignidades.
- Triquinose com envolvimento neurológico e/ou miocárdico.
- Adjuvante do tratamento de meningite bacteriana por *H. influenzae* ou *S. pneumoniae* (suspeita ou confirmada).

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade a dexametasona ou a outros componentes da formulação.
- Infecções fúngicas, bacterianas ou virais sistêmicas não tratadas com antimicrobiano específico.
- Administração de vacinas com vírus vivos.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - úlcera péptica e doenças inflamatórias intestinais, diabetes melito; hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, recente enfarte agudo do miocárdio; doenças tromboembólicas; malária cerebral, miastenia grave; osteoporose; glaucoma avançado; instabilidade emocional, tendências psicóticas, estresse, epilepsia; psoríase; hipotireoidismo.
 - insuficiência hepática.
 - insuficiência renal.
 - idosos.
 - tratamento prolongado em crianças.
 - psoríase (pode precipitar psoríase pustular grave na retirada).
 - uso concomitante com imunossupressores.
 - interrupção após terapia crônica com doses diárias (risco de supressão suprarrenal; a retirada deve ser gradual).
- Monitorar peso, pressão arterial, equilíbrio de fluidos, eletrólitos e glicose sanguínea durante tratamento prolongado.
- Aumenta a susceptibilidade e a gravidade de infecções bacterianas, varicela e sarampo.

- Pode ativar ou exacerbar tuberculose, amebíase e estrogiloidíase.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻³

Crianças

Adjuvante do tratamento emergencial de reações anafiláticas

- 0,2 a 0,4 mg/kg, por bolo ou infusão intravenosa lenta, de acordo com a gravidade da reação.

Adjuvante do tratamento de meningite bacteriana por H. influenzae ou S. pneumoniae (suspeita ou confirmada)

- acima de 2 meses de idade: 0,15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 horas, do 2º ao 4º dia de tratamento com antibiótico; coincidir a primeira dose de fosfato dissódico de dexametasona com uma dose do antibiótico.

Edema cerebral associado a tumor cerebral primário ou metastático, craniotomia e traumatismo craniano

- Dose inicial: 1 a 2 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa, seguidos de 1 a 1,5 mg/kg/dia, até o máximo de 16 mg/dia, a cada 4 a 6 horas.

Náusea e vômito induzidos por quimioterapia antineoplásica

- 10 a 20 mg/m², por via intravenosa antes da quimioterapia; manter com 5 mg/m² a cada 6 horas, se os sintomas persistirem.

Adultos

Adjuvante do tratamento emergencial de reações anafiláticas

- 0,5 a 24 mg, por bolo ou infusão intravenosa lenta, de acordo com a gravidade da reação.

Adjuvante do tratamento de meningite bacteriana por H. influenzae ou S. pneumoniae (suspeita ou confirmada)

- 0,15 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 horas, do 2º ao 4º dia de tratamento com antibiótico; coincidir a primeira dose de fosfato dissódico de dexametasona com uma dose do antibiótico.

Edema cerebral associado a tumor cerebral primário ou metastático, craniotomia e traumatismo craniano

- Dose de inicial: 10 mg, por via intravenosa, seguidos de 4 mg, por via intramuscular, a cada 6 horas, durante 2 a 4 dias; após, reduzir dose gradualmente e interromper ao observar melhora dos sintomas; no caso de tumor cerebral não ressecável, manter o tratamento com 2 mg, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 8 ou 12 horas.

Náusea e vômito induzidos por quimioterapia antineoplásica

- 20 mg, por via intravenosa, antes da quimioterapia. Dose de manutenção: 8 mg a cada 12 horas, por via oral ou intravenosa, por até 3 dias.

Tratamento paliativo de leucemias, linfomas e outras malignidades

- Ver esquemas terapêuticos na seção “Medicamentos utilizados no manejo das neoplasias”.

Doenças inflamatórias do sistema musculoesquelético

- Para uso intra-articular ou intralesional, a dose é baseada no local da aplicação: grandes articulações de 2 a 4 mg; pequenas articulações de 0,8 a 1 mg; bursas de 2 a 3 mg; bainha dos tendões de 0,4 a 1 mg; tecidos moles de 2 a 6 mg; e gânglios de 1 a 2 mg. O intervalo de doses pode variar de 3 a 5 dias até 2 a 3 semanas.

Demais indicações listadas

- 0,5 a 9 mg/dia, por via intramuscular ou intravenosa, de acordo com a necessidade, gravidade e resposta clínica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início da resposta nas reações alérgicas agudas: 8 e 24 horas após administração intramuscular, permanecendo por 4 dias.
- Até 65% da dose é excretada na urina em 24 horas.

- Meia-vida de eliminação varia com a idade: 2,3 a 9,5 horas (até 2 anos); 2,8 a 7,5 horas (de 8 a 16 anos); e 3 a 6 horas no adulto.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Retenção de sódio, edema e hipertensão; arritmias cardíacas e cardiomiopatia podem ocorrer em crianças.
- Acne, hematomas, dermatite, equimose, eritema facial, atrofia, hirsutismo, dificuldade de cicatrização de feridas, sudorese, estrias, telangiectasia, rosácea, dermatite perioral, prurido vulvar; e superinfecção mucocutânea.
- Hiperglicemia grave em pacientes com diabetes melito (1% a 46%), acompanhada de cetoacidose e coma hiperosmolar; ocasionalmente ocorre hipertireoidismo, dislipidemias e porfiria; supressão da suprarrenal pode ocorrer tanto por administração sistêmica quanto tópica; é comum aumento do apetite e ganho de peso.
- Redução da taxa de crescimento das crianças com uso prolongado e em altas doses.
- Náusea; candidíase orofaríngea (33%), úlcera péptica (2%), perfuração e hemorragias gastrointestinais (<1%); raramente pode ocorrer pancreatite.
- Reação leucemoide (leucócitos > 20.000/mm³) tem sido relatada.
- Reações de hipersensibilidade e imunossupressão após uso sistêmico de altas doses (<1%).
- Osteoporose e osteopenia (comuns); osteonecrose asséptica (rara).
- Precipitação de esquizofrenia (>5%); menos frequentemente pode ocorrer euforia, depressão, insônia, mania e alucinações.
- Catarata subcapsular posterior (2,5% a 60%), aumento da pressão intraocular (30%) e dano do nervo óptico; glaucoma de ângulo aberto (após um ano de tratamento sistêmico contínuo).
- Superinfecção generalizada por bactérias, vírus, fungos e parasitas.

Interações de medicamentos ³

- Ácido acetilsalicílico: risco aumentado de toxicidade gastrointestinal e de concentrações séricas subterapêuticas do ácido acetilsalicílico.
- Aminoglutetímida, fenitoína, fenobarbital, fosfenitoína, primidona, rifampicina e rifapentina: podem diminuir a efetividade de dexametasona.
- Antiácidos, antifúngicos azólicos, anti-inflamatórios não-esteroides, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, estrógenos e ritonavir: podem aumentar efetividade e toxicidade de dexametasona.
- Aprepitanto, fosaprepitanto, itraconazol e ritonavir: aumento das concentrações séricas do corticosteroide e do risco de seus efeitos adversos.
- Bloqueadores neuromusculares (alcurônio, atracúrio, brometo de hexaflurônio, galamina, pancurônio, vecurônio): risco aumentado de miopatias; ajustar dose dos bloqueadores.
- Bupropiona: pode haver diminuição do limiar convulsivo; cautela em caso de uso concomitante com corticoides sistêmicos.
- Caspofungina e saquinavir: podem ter sua efetividade diminuída pela dexametasona.
- Fluoroquinolonas (exemplo, ciprofloxacino): o uso concomitante aumenta o risco de ruptura de tendões. Descontinuar fluoroquinolonas na presença de sinais e sintomas.
- Galamina e quetiapina: têm sua efetividade diminuída pela dexametasona.
- Talidomida: aumento do risco de desenvolvimento de necrólise epidérmica tóxica. O uso da combinação com talidomida pode ser útil no tratamento de mieloma refratário, contudo, até que um esquema posológico seguro seja determinado, o uso de dexametasona com talidomida para o tratamento de mielomas recentemente diagnosticados deve ser evitado, a menos que o paciente seja intensivamente monitorado.

- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pela vacina de vírus vivos. A administração da vacina a pacientes imunocomprometidos por corticoides sistêmicos é contraindicada, mas deve prevalecer a avaliação clínica do médico.
- Varfarina: pode aumentar risco de sangramento. Monitorar tempo de protrombina.

Orientações aos pacientes ³²

- Orientar para relato de história prévia de alergias, hipertensão, diabetes melito, osteoporose, distúrbios gastrintestinais, micoses e outras infecções.
- Orientar para não tomar qualquer tipo de vacina ou vacina sem consulta prévia.
- Alertar para evitar contato com pessoas acometidas de infecções, particularmente as mais comuns na infância.

Aspectos farmacêuticos ^{2,-4}

- Armazenar em recipientes bem fechados e à temperatura ambiente (15 a 30 °C). Manter ao abrigo de luz. Não congelar.
- 1 mg de dexametasona equivale a cerca de 1,3 mg de fosfato dissódico de dexametasona.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Para infusão intravenosa, diluir em glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9%; velocidade de administração intravenosa em crianças: direta (bolo), solução 50 mg/mL em 3 a 5 minutos; injeção intermitente, solução 1 mg/mL, em 20 a 30 minutos.
- 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.
- Incompatibilidades: cloridrato de difenidramina, doxapram, fenoldopam, nitrato de gálio, idarrubicina e cloridrato de metoclopramida.

FOSFATO DE POTÁSSIO MONOBÁSICO + FOSFATO DE POTÁSSIO DIBÁSICO

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: itens 9, 10.3

Apresentação

- Solução injetável (0,03 g + 0,1567 g)/mL (2 mEq de fosfato/mL)

Indicações ^{3, 4, 9}

- Hipofosfatemia grave.
- Nutrição parenteral

Contraindicações ^{3, 4, 9}

- Hiperfosfatemia.
- Hiperpotassemia.
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- Urolitíase.

Precauções ^{3, 4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal
 - hipoparatiroidismo, rabdomiólise, osteomalácia, raquitismo, pancreatite aguda, problemas da condução cardíaca, hipertensão arterial, desidratação aguda, intolerância a potássio ou fosfato.

- Monitorar níveis plasmáticos de eletrólitos e funções renal e cardíaca durante a infusão intravenosa.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{3, 9}

Crianças

Correção de hipofosfatemia grave

- Dose de 0,15 a 0,33 mmoles/kg/dose, por infusão intravenosa (taxa de 0,2 mmoles/kg/hora), por aproximadamente 6 horas. Repetir as doses até que as concentrações séricas de fósforo mantenham-se acima de 2 mg/dL.

Nutrição Parenteral

- Dose de 0,5 a 2 mmoles/kg/dia

Adultos

Correção de hipofosfatemia grave

- Dose de 9 milimoles (aproximadamente 300 mg de fósforo), diluídos em NaCl 0,45%, como infusão intravenosa contínua por 12 horas; repetir em intervalos de 12 horas até a concentração sérica de fósforo alcançar 1 mg/dL.

Nutrição Parenteral

- Dose equivalente a 12 a 15 milimoles (372 a 465 mg de fósforo) por litro de solução de nutrição parenteral.

Nota: A solução deve ser diluída antes de administrar. A infusão intravenosa deve durar no mínimo 4 horas.

Efeitos adversos ^{3, 4, 9}

- Bradicardia.
- Hiperpotassemia, hiperfosfatemia.
- Fraqueza.
- Dispneia.
- Edema periférico.

Interações de medicamentos ³

- Antiácidos: o uso concomitante pode reduzir a absorção de fosfatos.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Conservar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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.
- É incompatível com soluções de Ringer e Ringer + lactato; ocorre precipitação.
- 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.

FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA

Helena Lutécia Luna Coelho

Na Rename 2010: itens 3.2, 3.3, 4, 5.4, 6.3, 7.1, 17.1

Apresentação

- Solução oral 4,02 mg/mL (equivalente a 3 mg de prednisolona/mL)

Indicações ^{1, 3, 4, 9-11}

- Adjuvante no tratamento de pneumonia pneumocística moderada ou grave.
- Artrite reumatoide
- Asma

- Doença de Hodgkin
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (exacerbações agudas)
- Doenças alérgicas
- Doenças de pele (pênfigo, dermatite herpetiforme bolhosa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, micose fungoide, psoríase grave, dermatomiosite sistêmica e dermatite seborreica grave).
- Doenças endócrinas
- Doenças gastrintestinais (enterite e colite ulcerativa)
- Doenças hematopoiéticas
- Doenças inflamatórias
- Doenças inflamatórias músculo-esqueléticas
- Doenças neoplásicas
- Doenças oculares (conjuntivite alérgica, úlceras alérgicas marginais da córnea, inflamação do segmento anterior, coriorretinite, uveíte posterior difusa e coroidite, herpes zoster oftálmico, irite e iridociclite, ceratite e neurite óptica).
- Doenças respiratórias (pneumonia pneumocística moderada ou grave, sarcoidose sintomática, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, síndrome de Loëffler, beriliose e pneumonite aspirativa).
- Esclerose múltipla (exacerbações)
- Linfoma não-Hodgkin
- Rejeição de transplantes
- Síndrome nefrótica
- Triquinose (com envolvimento neurológico ou miocárdico)
- Tuberculose meníngea

Contraindicações ^{2, 3, 5, 7, 9-11}

- Hipersensibilidade à prednisolona ou a algum componente da formulação.
- Infecções sistêmicas por fungos, bactérias ou vírus não tratadas com antimicrobiano específico.
- Vacinas com vírus vivos, pois a resposta imune pode ser diminuída pela prednisolona.

Precauções ^{2-5, 7, 9, 11}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - úlcera péptica, diabetes melito (incluindo história familiar), hipertensão arterial, psicose, insuficiência cardíaca congestiva, hipotireoidismo, glaucoma (incluindo história familiar), diverticulite, miastenia grave, herpes simples ocular, osteoporose, tendência psicótica.
 - insuficiência hepática.
 - insuficiência renal.
 - doença inflamatória intestinal.
 - crianças e adolescentes (pode ocorrer retardo no crescimento).
 - idosos (pode desenvolver osteoporose, principalmente em mulheres na pós-menopausa, ou hipertensão).
 - lactação.
- Aumenta a susceptibilidade e a gravidade de infecções como varicela e sarampo.
- Pode ativar ou exacerbar tuberculose, amebíase ou strongiloidíase.
- Fator de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{2, 3, 5, 7}

Crianças

Adjuvante no tratamento de pneumonia pneumocística moderada ou grave.

- Iniciar o uso da prednisona o mais cedo possível e dentro de 72 horas do tratamento bacteriano.
- abaixo de 12 anos:

- 1 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, nos dias 1 a 5;
- 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, nos dias 6 a 10;
- 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, nos dias 11 a 21.

Asma (exacerbação de moderada a grave)

- 1 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses; até o máximo de 60 mg/dia, durante 3 a 10 dias

Asma (controle e manutenção)

- 0,25 a 2 mg/kg/dia, por via oral, em dias alternados

Artrite reumatoide, doença de Hodgkin, doença pulmonar obstrutiva crônica (exacerbações agudas), doenças alérgicas, doenças de pele, doenças endócrinas, doenças gastrointestinais, doenças hematopoiéticas, doenças inflamatórias, doenças inflamatórias músculo-esqueléticas, doenças neoplásicas, doenças oculares, doenças respiratórias, linfoma não-Hodgkin, rejeição de transplantes, triquinose (com envolvimento neurológico ou miocárdico), tuberculose meníngea

- 0,14 a 2 mg/kg (4 a 60 mg/m²/dia), por via oral, divididos em 3 ou 4 doses.

Síndrome nefrótica

- 60 mg/m²/dia, por via oral, divididos em 3 doses, durante 4 semanas; Manter com 40 mg/m², em dias alternados, por mais 4 semanas.

Adultos

Asma (exacerbação de moderada a grave)

- 40 a 80 mg/dia, por via oral, divididos em 2 doses; até o máximo de 60 mg/dia, durante 3 a 10 dias

Asma (controle e manutenção)

- 7,5 a 60 mg/dia, por via oral, em dias alternados,

Artrite reumatoide, doença de Hodgkin, doença pulmonar obstrutiva crônica (exacerbações agudas), doenças alérgicas, doenças de pele, doenças endócrinas, doenças gastrointestinais, doenças hematopoiéticas, doenças inflamatórias, doenças inflamatórias músculo-esqueléticas, doenças neoplásicas, doenças oculares, doenças respiratórias, linfoma não-Hodgkin, rejeição de transplantes, síndrome nefrótica, triquinose (com envolvimento neurológico ou miocárdico), tuberculose meníngea

- 5 a 60 mg/dia, por via oral, divididos em 3 ou 4 doses.

Esclerose múltipla

- 200 mg/dia, por via oral, durante 1 semana; seguidos por 80 mg, em dias alternados, durante 4 semanas

Nota:

- As doses devem ser individualizadas com base na gravidade da doença e na resposta ao tratamento.
- Pacientes com hipertireoidismo requerem doses maiores.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3-7, 11}

- Absorção: rápida.
- Biodisponibilidade: completa.
- Pico de concentração: 1 hora.
- Metabolismo: hepático.
- Eliminação: renal.
- Meia-vida de eliminação: 2 – 4 horas

Efeitos adversos ^{2-5, 9, 10}

- Catarata, glaucoma.
- Síndrome de Cushing (obesidade do tronco, face de lua cheia, comprometimento na cicatrização de feridas, estrias, edema, corcova de búfalo), hiperglicemia, insuficiência adrenocortical.
- Tuberculose pulmonar.
- Desequilíbrio de fluidos e eletrólitos.
- Infecções por bactérias, parasitas, fungos e vírus.

- Euforia, depressão, alucinações, insônia, epilepsia.
- Acne, afinamento da pele.
- Telangiectasia.
- Úlcera gastrointestinal, náusea, aumento do apetite, ganho de peso, pancreatite.
- Necrose asséptica óssea, miopatia proximal.
- Reações leucemoides (leucocitose).
- Menstruação irregular.

Interações de medicamentos ^{3, 5}

- Ácido acetilsalicílico: aumento do risco de ulceração gastrointestinal e de concentrações subterapêuticas de ácido acetilsalicílico no sangue.
- Amobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona e rifampicina: podem reduzir a efetividade da prednisolona.
- Atracúrio, alcurônio, brometo de hexaflurônio, galamina e vecurônio: diminuição da efetividade destes fármacos; prolongada fraqueza muscular e miopatia.
- Contraceptivos em combinação: o uso concomitante com prednisolona pode resultar em aumento do risco de efeitos adversos dos corticoides (reações neuropsiquiátricas, distúrbios de fluidos e eletrólitos, hipertensão e hiperglicemia).
- Itraconazol: aumento das concentrações séricas do corticosteroide e do risco de seus efeitos adversos.
- Fluoroquinolonas: aumento do risco de ruptura de tendões.
- Quetiapina: diminuição das concentrações sanguíneas de quetiapina. Cautela em caso de uso concomitante.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pela vacina com vírus vivos. A vacinação de pacientes em terapia sistêmica prolongada com corticosteroides é contraindicada.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 9}

- A administração com alimento pode minimizar a irritação gástrica.
- Não tomar qualquer tipo de vacina ou vacina sem consultar um médico. Evitar contato com qualquer pessoa que tome a vacina oral contra pólio e com pessoas doentes.
- Evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Não suspender abruptamente este medicamento após uso prolongado.
- Atletas devem consultar autoridades esportivas, pois pode ter seu uso restrito em alguns esportes.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 9}

- Armazenar em recipientes bem fechados, e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade. Não congelar.

ATENÇÃO: após uso prolongado, a retirada do fármaco deve ser lenta e gradual, devido ao risco de provocar supressão suprarrenal de reversão demorada.

FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA

Beatriz Garcia Mendes

Na Rename 2010: item 5.5.2.3

Apresentação

- Comprimido 300 mg.

Indicações ¹⁻³

- Tratamento de infecção por HIV em conjunto com outros antirretrovirais.
- Tratamento de hepatite B crônica em paciente com doença hepática compensada com evidência de replicação viral e inflamação hepática ativa ou fibrose histologicamente documentadas.

Contraindicação ³

- Reação de hipersensibilidade ao tenofovir ou componentes de sua fórmula.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - fatores de risco para doenças hepáticas (risco de acidose láctica e hepatomegalia com esteatose) (ver Apêndice C).
 - fatores de risco de osteopenia ou osteoporose (o tenofovir aumenta o risco de redução da densidade mineral óssea).
 - insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
 - uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos (evitar).
 - associação com didanosina em terapia inicial (não é recomendada devido a uma possível falha na resposta terapêutica).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Há risco de exacerbação da infecção pelo vírus da hepatite B após interrupção do tratamento com tenofovir.
- Terapia tripla com inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos está associada a perda de resposta virológica precoce (não se recomendam as associações tenofovir + lamivudina + abacavir ou tenofovir + lamivudina + didanosina).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B

Esquemas de administração ^{1, 3, 57}

Adultos

Tratamento de infecção por HIV

- Dose de 300 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Tratamento de hepatite B crônica

- Dose de 300 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- **Nota:** Para pacientes com dificuldades de deglutição, os comprimidos podem ser dispersos em no mínimo 100 mL de água, suco de laranja ou de uva.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Biodisponibilidade oral: 25 a 40%.
- Meia-vida: 10 a 14 horas.
- Metabolismo: é rapidamente hidrolisado a tenofovir, sendo depois fosforilado (forma ativa).
- Excreção: renal (70 a 80%).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Náusea (11 a 16%), vômito (3 a 7%), dor abdominal, diarreia (6 a 11%), flatulência (4%), dispepsia e anorexia (4%),
- Pancreatite, hepatotoxicidade (hepatite, acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose).
- Dispneia, tosse.
- Nefrotoxicidade, diabetes insípido nefrogênico, insuficiência renal, efeito nos túbulos proximais renais (incluindo síndrome de Fanconi), proteinúria, poliúria.
- Cefaleia (5 a 10%), depressão (4 a 8%), insônia (3 a 4%), fadiga, tontura (1 a 3%), neuropatia periférica (3 a 5%), convulsões.
- Mialgia, hipertonia, rabdomiólise, astenia (3 a 11%) e artralgia.
- Osteopenia.
- Sudorese, exantema (18%), urticária e febre.

- Lipodistrofia (1%), hipofosfatemia, distúrbios sanguíneos, incluindo anemia, neutropenia e trombocitopenia.
- Síndrome da reconstituição imune.

Interações de medicamentos³

- Didanosina: aumento das concentrações plasmáticas da didanosina, elevando o risco de toxicidade (neuropatia, diarreia, pancreatite, acidose láctica grave). Suspender o uso da didanosina caso sinais ou sintomas de pancreatite, hiperlactatemia sintomática ou acidose láctica sejam evidentes. Em adultos pesando 60 kg ou mais com depuração da creatinina endógena (DCE) igual ou superior a 60 mL/min, a dose de didanosina deve ser reduzida a 250 mg uma vez por dia quando é coadministrada com tenofovir. Em adultos com peso inferior a 60 kg, com DCE de 60 mL/min ou mais, é recomendada uma dose de 200 mg didanosina uma vez ao dia.
- Lopinavir: aumento da biodisponibilidade do tenofovir. Acompanhar os pacientes para o aparecimento de sinais e sintomas de toxicidade, incluindo hepática ou renal.
- Ritonavir: aumento da biodisponibilidade do tenofovir. Monitorar os marcadores de integridade óssea bem como as concentrações séricas das aminotransferases. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de toxicidade hepática ou renal.
- Tipranavir: redução da concentração plasmática do tipranavir. Monitorar os pacientes quanto a perda de eficácia e realizar, se possível, o monitoramento das concentrações do tipranavir.

Orientações aos pacientes^{3, 4}

- Pode ser usado com ou sem alimentos, porém a administração com alimentos gordurosos aumenta a concentração plasmática em 14%.
- Informar o médico quanto ao surgimento de reações alérgicas (pruridos, edema na face e nas mãos, edema e parestesia oral e na garganta e transtorno respiratório), fraqueza, perda do apetite, náuseas e vômitos.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.

Aspectos farmacêuticos³

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Proteger do calor, umidade e luz direta.

ATENÇÃO: segurança e eficácia não foram estabelecidas em neonatos, crianças e adolescentes menores de 18 anos.

Como sinônimo para fumarato de tenofovir desoproxila (nome que corresponde a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura TDF, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

Pacientes HIV positivas não devem amamentar devido ao risco de transmissão do HIV ao lactente.

FUROSEMIDA

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.1 e 14.5

Apresentações

- Comprimido 40 mg.
- Solução injetável 10 mg/mL.

- Solução oral 10 mg/mL

Indicações ¹⁻⁴

- Edema refratário a outros diuréticos, de diversas causas.
- Edema agudo de pulmão.
- Edema em insuficiência renal crônica

Contraindicações ^{1-4, 33}

- Insuficiência renal com anúria (ver Apêndice D).
- Estado pré-comatoso associado a cirrose hepática.
- Hipersensibilidade a furosemda e sulfonamidas.

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - indução de diurese em insuficiência renal moderada (pode ser necessário aumentar a dose) (ver Apêndice D).
 - hipotensão, hipovolemia e hipopotassemia que precisam ser corrigidas.
 - aumento da próstata.
 - idosos (são mais sensíveis aos efeitos hipotensores e hidreletrolíticos; pode ser necessária redução da dose ou ajuste do intervalo de administração).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - associação com outros fármacos ototóxicos, como vancomicina e aminoglicosídeos (aumento do risco de ototoxicidade).
 - lactação.
- Monitorar eletrólitos, particularmente sódio e potássio.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-4,33}

Crianças

Correção de edemas

- 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral, a cada 24 horas. Dose máxima 40 mg/dia.

Edema agudo de pulmão

- Dose inicial 1 mg/kg, por via intravenosa lenta. Se necessário, aumentar em 1 mg/kg, a intervalo mínimo de 2 horas. Dose máxima 20 mg/dia. Em infusão intravenosa, a velocidade não deve exceder a velocidade de 4 mg/minuto.

Adultos

Correção de edemas

- 40 mg/dia, por via oral. Dose manutenção 20 a 40 mg/dia, em dose única matinal. A dose pode ser aumentada para 80 mg diários ou mais, em edemas resistentes. Dose máxima: 600 mg/dia.

Edema agudo de pulmão

- 20 a 40 mg, por via intravenosa lenta. Administrar mais 20 mg a cada 2 horas se necessário. Dose acima de 40 mg administrar por infusão intravenosa lenta (não exceder 4 mg/minuto). Dose máxima 1,5 g/dia.

Edema em insuficiência renal crônica

- Dose inicial 20 a 80 mg, por via oral. Se necessário, repetir a mesma dose inicial ou acrescida em 20 a 40 mg, a cada 6 a 8 horas, até que o efeito diurético seja alcançado. Dose de manutenção: dose que produziu o efeito diurético, a cada 24 horas ou dividida a cada 12 horas. Dose máxima: 600 mg/dia.

Idosos

Correção de edemas

- Dose 20 mg/dia, por via oral, aumentando lentamente até obter a resposta desejada.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Biodisponibilidade 47 a 70%
- 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, 10%; metabólitos com atividade desconhecida.
- Excreção: renal (60% a 90%).
- Meia-vida de eliminação: 30 a 120 minutos.
- Não dialisável

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Distúrbio hidreletrolítico (24%): hiponatremia, hipopotassemia e hipomagnesemia, alcalose hipoclorêmica, hipocalcemia.
- Hipotensão, hipovolemia/desidratação.
- Náusea, distúrbios gastrointestinais.
- Hiperuricemia (40%) e gota, hiperglicemia, aumento temporário nas concentrações plasmáticas de colesterol (10%) e triglicerídeos.
- Exantema, fotossensibilidade, Síndrome de Stevens-Johnson.
- Depressão medular, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica.
- Pancreatite (com altas doses parenterais).
- Diminuição da densidade mineral óssea
- Ototoxicidade (6%), geralmente com altas doses parenterais, administração rápida e em insuficiência renal.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*): aumento do risco de hipopotassemia e/ou redução da efetividade do diurético
- Anti-inflamatórios não-esteroides, ácido acetilsalicílico, colestiramina e colestipol: podem diminuir o efeito farmacológico da furosemida. Evitar o uso concomitante, monitorar sinais e sintomas específicos.
- Anti-inflamatórios esteroides e clofibrato: podem aumentar o efeito farmacológico da furosemida e a concentração das transaminases; clofibrato pode ter seus efeitos adversos na musculatura esquelética aumentados. Evitar o uso concomitante, monitorar sinais e sintomas específicos.
- Aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina), betabloqueadores (sotalol), digitoxina, digoxina, dofetilida, inibidores da ECA (primeira dose) e lítio: podem ter o efeito farmacológico/tóxico aumentado pela furosemida. Ajustar dose e monitorar sinais e sintomas específicos.
- Bepridil: uso concomitante pode levar a hipopotassemia e subsequente cardiotoxicidade (*torsades de pointes*). Monitorar potássio e magnésio, considerar substituição por diurético poupador de potássio.
- Bloqueadores neuromusculares (pancurônio, vecurônio): podem ter o efeito aumentado ou diminuído pela furosemida. Ajustar dose e monitorar sinais e sintomas específicos.
- Ginseng: o uso associado aumenta o risco de resistência ao diurético.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar que pode ser administrada com alimento, se houver desconforto gástrico.
- Orientar quanto ao aparecimento de efeitos indesejáveis.
- Recomendar o aumento da ingestão de alimentos com alto teor de potássio (laranjas, bananas, feijão).
- Recomendar aos diabéticos para monitorar cuidadosamente a glicemia.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 10}

- 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.

- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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 um número elevado de interações de medicamentos, sendo necessário realizar pesquisa específica sobre este aspecto, antes de introduzir ou descontinuar furosemida ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente. Atentar para risco aumentado de ototoxicidade com uso simultâneo de outros fármacos ototóxicos. Sinal de distúrbio hidreletrolítico: cefaleia, hipotensão, câibra, xerostomia, sede, fraqueza, letargia, tontura, arritmia, oligúria e distúrbio gastrointestinal.

GANCICLOVIR SÓDICO

Vanessa Rocha Machado

Na Rename 2010: item 5.5.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 546 mg (equivalente a 500 mg ganciclovir).

Indicação¹⁻⁴

- Infecção por citomegalovírus (prevenção e tratamento da doença em pacientes imunocomprometidos – HIV/Aids e transplantados em uso de imunossupressores).

Contraindicações^{2-4, 9}

- Hipersensibilidade ao ganciclovir ou aciclovir.
- Neutropenia e trombocitopenia graves.

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - citopenias preexistentes ou história de reações citopênicas (muitas vezes exige substituição do antiviral).
 - crianças (segurança e eficácia do ganciclovir não foram estabelecidas em crianças; o uso requer extrema cautela devido ao potencial de promover carcinogênese e toxicidade reprodutiva de longo prazo).
 - lactação.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Monitoramento por hemograma deve ser realizado a cada 2 dias, durante o tratamento intravenoso, e uma semana após o término do mesmo
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{2, 3, 4}

Crianças

Retinite ou infecção disseminada por citomegalovírus (em HIV/Aids)

- Indução: 5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 12 horas (podendo aumentar até o máximo de 7,5 mg/kg a cada 12 horas) durante 2 a 3 semanas.
- Manutenção (supressão crônica): 5 mg/kg/dia, por via intravenosa, semanalmente por 5 a 7 dias, com duração mínima de 6 meses. Após este período a supressão pode ser descontinuada se a contagem de CD4 específica para a idade permanecer estável.

Infecção por citomegalovírus no SNC (em HIV/Aids)

- 5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 12 horas em combinação com 60 mg/kg de foscarnete, por via intravenosa, a cada 8 horas até melhora dos sintomas. Seguir supressão crônica com 5 mg/kg/dia, por via intravenosa, semanalmente por 5 a 7 dias, com duração mínima de 6 meses. Após este período a supressão pode ser descontinuada se a contagem de CD4 específica para a idade permanecer estável.

Citomegalovirose congênita sintomática (em HIV/Aids)

- 6 mg/kg, por via intravenosa, a cada 12 horas, por 6 semanas.

Nota: segurança e eficácia do uso de ganciclovir em crianças não estão bem estabelecidas. Devido ao potencial carcinogênico e de toxicidade reprodutiva, o uso prolongado deve ser feito com extrema cautela e avaliação cuidadosa.

Adultos***Retinite por citomegalovírus (em HIV/Aids)***

- Indução: 5 mg/kg, por infusão intravenosa, por 1 hora, a cada 12 horas, durante 2 a 3 semanas.
- Manutenção (supressão crônica): 5 mg/kg/dia, por infusão intravenosa, por 1 hora, 7 dias por semana ou 6 mg/kg/dia, por infusão intravenosa, por 1 hora, 5 dias por semana. Manter enquanto a contagem de CD4 permanecer maior que 100 células/microlitros, em resposta a terapia antirretroviral, por pelo menos 3 a 6 meses.

Colite ou esofagite por citomegalovírus (em HIV/Aids)

- Indução: 5 mg/kg, por infusão intravenosa, por 1 hora, a cada 12 horas, durante 2 a 4 semanas ou até resolução de sinais e sintomas. Terapia de manutenção geralmente não é necessária, mas deve ser considerada no caso de recorrência.

Infecção neurológica por citomegalovírus (em HIV/Aids)

- 5 mg/kg, por infusão intravenosa, por 1 hora, a cada 12 horas em combinação com 60 mg/kg de foscarnete, por via intravenosa, a cada 8 horas ou 90 mg/kg, a cada 12 horas, até melhora dos sintomas. A manutenção deve ser feita, por tempo indeterminado, com valganciclovir oral em combinação com foscarnete intravenoso, salvo se surgirem evidências de recuperação imunológica.

Profilaxia de infecção por citomegalovírus em pacientes transplantados

- 5 mg/kg, por infusão intravenosa, por 1 hora, a cada 12 horas, durante 1 a 2 semanas, seguidos por 5 mg/kg/dia, por infusão intravenosa, por 1 hora, 7 dias por semana ou 6 mg/kg/dia, por infusão intravenosa, por 1 hora, 5 dias por semana. A duração da profilaxia deve ser estabelecida com base no grau e duração da imunossupressão.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Meia-vida: 2,5 a 5 horas, 5 a 28 horas (em insuficiência renal).
- Excreção: renal (81% a 100%, como fármaco inalterado).

Efeitos adversos ^{3,4}

- Granulocitopenia, anemia (47%), neutropenia (65%) (48-54%), leucopenia (41%), trombocitopenia (3-6%) (20%), pancitopenia (1%).
- Náusea (25-33%), vômito (11-13%), diarreia (42-44%), dispepsia (19-21%), anorexia (14-16%), flatulência (3-11%).
- Febre 48%.
- Sepses (15%).
- Neuropatia (8-21%), parestesias (6-10%), cefaleia (4%) e astenia (6%), mania, psicose, tremor, amnésia, agitação, tontura, depressão, euforia, insônia, sonolência, pesadelos (5%).
- Arritmias, hipertensão, hipotensão.

- Prurido (5-10%), sudorese (11-14%), alopecia, acne, urticária, ressecamento da pele, edema, hemorragia (1%).
- Dor, flebite, edema, hemorragia e abscesso no sítio da injeção (1%).
- Hepatotoxicidade (1%), elevação das enzimas hepáticas (23%).
- Mialgia, miastenia e hipertonía (1%).
- Dispneia e tosse (1%), pneumonia (6-8%).
- Nefrotoxicidade (1%)
- Herpes simples (1%), celulite (1%).

Interações de medicamentos ³

- Didanosina: uso concomitante aumenta o risco de toxicidade pela didanosina. Controlar hemogramas e monitorar sinais e sintomas de neuropatia periférica, diarreia e pancreatite. Reduzir a dose de didanosina, se necessário.
- Imipeném + cilastatina: aumenta o risco de neurotoxicidade (convulsões). Deve-se considerar a relação risco-benefício antes de iniciar a combinação com ganciclovir.
- Zidovudina aumenta o risco de hematotoxicidade (neutropenia, anemia). Caso seja necessário o uso concomitante, monitorar através de hemogramas. Para pacientes com citomegalovírus considerar terapia alternativa de foscarnete com zidovudina ou ganciclovir com didanosina.

Orientações aos pacientes ^{2, 3}

- Esclarecer que a terapia com ganciclovir não cura a infecção por citomegalovírus, requerendo manutenção e acompanhamento clínico indefinidamente.
- Caso duas ou mais doses sejam esquecidas contatar a Unidade de Saúde para instruções.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Alertar para notificar se houver suspeita de gravidez.
- Orientar para a realização regular de exames hematológicos e oftalmológicos.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 3, 4}

- Armazenar o pó liofilizado à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- Evitar o contato com a pele e os olhos durante a reconstituição da solução injetável, devido ao elevado pH da solução e ao risco de carcinogenicidade.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A reconstituição deve ser feita em água estéril para injeção na concentração de 50 mg/mL, tendo estabilidade de 12 horas sob 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.
- Incompatibilidades: água bacteriostática para injeção contendo parabenos, foscarnete, aztreonam, piperacilina sódica/tazobactam, tartarato de vinorelbina.

GENCITABINA (ver CLORIDRATO DE GENCITABINA)

GENTAMICINA (ver SULFATO DE GENTAMICINA)

GLIBENCLAMIDA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.3

Apresentação

- Comprimido 5 mg.

Indicação¹⁻⁴

- Tratamento de diabetes melito tipo 2.

Contraindicações¹⁻⁴

- Cetoacidose.
- Diabetes melito tipo 1 (dependente de insulina).
- Porfíria.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- Tratamento simultâneo com bosentana.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a outras sulfonilureias.

Precauções¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos e pacientes com insuficiência suprarrenal ou hipofisária (maior risco de hipoglicemia).
 - obesidade (preferência por metformina).
 - períodos de estresse (risco de descontrole glicêmico).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ADEC): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 2, 3}

- 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 de 1,25 a 15 mg/dia. Doses acima de 10 mg podem requerer duas administrações.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Início da ação: 30 minutos.
- Duração da ação: 24 horas.
- Meia-vida: 5 a 10 horas.
- Pico de ação: 2 a 3 horas.
- Metabolismo: preponderantemente hepático.
- Eliminação renal (50%) e fecal (50%).

Efeitos adversos^{1, 2, 3, 4}

- Hipoglicemia (1,6%), particularmente em pacientes idosos.
- Distúrbios gastrointestinais (1,8%).
- Cefaleia.
- Reações cutâneas (1,5%), como eritema multiforme, dermatite esfoliativa, prurido e urticária.
- Distúrbios hepáticos.
- Reações de hipersensibilidade podem ocorrer nas seis primeiras semanas de tratamento.
- Alterações hematológicas (inferior a 1%).

Interações de medicamentos³

- Ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não-esteroides (AINE): pode haver aumento no risco de hipoglicemia. Intensificar o controle da glicemia durante o uso concomitante com AINE, pois pode ser necessário reduzir a dose do hipoglicemiante quando um anti-inflamatório for adicionado ao esquema do paciente. Monitorar também ao descontinuar o uso do anti-inflamatório.

- Álcool: o uso de etanol com hipoglicemiantes orais pode provocar hipoglicemia e reação semelhante à do dissulfiram. Pacientes devem ser orientados a não ingerir bebidas alcoólicas.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem alterar o metabolismo glicêmico causando hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardioprevalentes tendem a causar menos distúrbios glicêmicos e menor risco de mascarar sintomas de hipoglicemia.
- Bosentana: pode elevar a concentração de enzimas hepáticas. O uso concomitante com glibenclamida é contraindicado, devendo ser avaliada a utilização de outro hipoglicemiante oral.
- Ciclosporina: pode aumentar a toxicidade do imunossupressor, causando disfunção renal, colestase e parestesia. Avaliar ajuste da dose de ciclosporina.
- Claritromicina: pode haver aumento das concentrações da glibenclamida, com aumento do risco de hipoglicemia. Cautela se for administrada claritromicina a paciente usuário de glibenclamida. Considerar monitoria adicional da glicose e educar o paciente para reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia.
- Disopiramida: o uso em associação pode levar a hipoglicemia. É recomendada a cautela em caso de uso concomitante.
- Fluoroquinolonas como o ciprofloxacino podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com glibenclamida, monitorar a glicose sanguínea; a alteração da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
- Glucomanano pode diminuir a absorção da glibenclamida. É recomendada a administração dos medicamentos em diferentes períodos do dia.
- Inibidores de monoamina oxidase (IMAO) podem estimular a secreção de insulina causando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar glicose sanguínea quando um IMAO for adicionado ou retirado da terapia. Avaliar redução da dose de glibenclamida.
- Genfibrozila, sulfametoxazol, voriconazol podem inibir o metabolismo hepático de glibenclamida, causando hipoglicemia. Monitorar glicose sanguínea e avaliar redução da dose do hipoglicemiante durante o tratamento conjunto.
- Plantas como *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 foenu mgraecum*) ou fitoterápicos derivados destas espécies podem aumentar o risco de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente.
- Rifapentina e rifampicina podem provocar redução do efeito hipoglicemiante por indução do metabolismo hepático. Monitorar glicose sanguínea e avaliar ajuste da dose de glibenclamida durante o tratamento associado.
- Varfarina: o uso concomitante pode potencializar o efeito do anticoagulante, aumentando o risco de hemorragias. Monitorar o tempo de protrombina e avaliar ajuste da dose de varfarina.

Orientações aos pacientes ³

- 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.
- Proteger a pele do sol com uso de protetor solar.

- Evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Ensinar a reconhecer sinais de hipoglicemia (palpitações, sudorese, fome, vertigem, confusão mental) e ingerir um pouco de açúcar ou mel (colocados entre gengiva e bochecha). Procurar um serviço de saúde se não houver melhora.

Aspecto farmacêutico ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Manter ao abrigo do ar e luz.

ATENÇÃO: como sinonímia para a glibenclamida (Denominação Comum Brasileira) é utilizado ocasionalmente o nome gliburida. Entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por outros nomes que não a denominação oficial no país.

GLICEROL

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: item 16.5

Apresentações

- Enema 120 mg/mL
- Supositório (FN)
- 1 g (lactentes)
- 1,5 a 2 g (crianças)
- 2,5 a 3 g (adultos)

Indicação ^{2-4, 8}

- Obstipação.

Contraindicações ^{3, 4}

- Hipersensibilidade ao glicerol ou a outro componente da formulação.
- Anúria bem estabelecida.
- Edema pulmonar agudo.
- Desidratação grave.
- Descompensação cardíaca grave.

Precauções ^{3, 4, 6}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardíaca, renal ou hepática.
 - diabetes melito.
 - anemia hemolítica.
- Não usar em presença de sangramento retal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{2-4, 8, 89, 90}

Neonatos

- 0,5 mL/kg/dose do enema, por via retal.

Lactentes

- 1 supositório de 1 g ou 0,5 mL/kg/dose do enema, por via retal

Crianças abaixo de 12 anos

- 1 supositório de 1,5 a 2 g ou 2 a 5 mL do enema, por via retal.

Adultos

- 1 supositório de 2,5 a 3 g ou 5 a 15 mL do enema, por via retal, em dose única ou em intervalos não frequentes.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8}

- Absorção: baixa.
- Início de ação: 15 a 30 minutos

Efeitos adversos ^{3, 4, 7, 8}

- Reações adversas ocorrem raramente após administração retal.
- Pode produzir desconforto 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 ^{2, 3, 8}

- Medicamento para uso retal, não usar por via oral.
- Orientar para a necessidade de lavar as mãos com água e sabão antes e após o uso.
- Informar que a evacuação deverá ocorrer entre 15 e 60 minutos após a administração e para suspender o uso e procurar o serviço de saúde se não houver movimentos intestinais.
- Orientar para o prazo máximo de uma semana de uso.
- Alertar para notificar se tiver usado outro laxativo por mais de uma semana antes do uso do glicerol.
- Administração do supositório: deitar o paciente sobre o lado esquerdo com a perna esquerda esticada ou levemente inclinada e o joelho direito inclinado para cima. Introduzir o supositório no reto pela extremidade afilada, após ser umedecido com água, e orientar para ficar deitado por 15 minutos.
- Administração do enema: 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 farmacêuticos ^{3, 8}

- Manter os supositórios à temperatura de 2 a 8 °C para facilitar a administração. Pode ser mantido à temperatura ambiente. Não congelar. Proteger do calor.
- Manter o enema à temperatura ambiente de 15 a 30 °C.

GLICLAZIDA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.3

Apresentações

- Comprimido 30 mg (liberação controlada)
- Comprimido 80 mg.

Indicação ²⁻⁴

- Tratamento de diabetes melito tipo 2.

Contraindicações ²⁻⁴

- Diabetes melito tipo 1.
- Cetoacidose.
- Hipersensibilidade ao fármaco e outras sulfonilureias.
- Porfíria.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- Gravidez (ver Apêndice A). Categoria de risco na gravidez (ADEC): C.
- lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{2, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos (risco de hipoglicemia).
 - obesidade (preferência por metformina).
 - períodos de estresse (risco de descontrole glicêmico).

Esquemas de administração ^{2-4, 33}**Adultos**

- 80 mg/dia (liberação imediata), por via oral, no café da manhã. Ajustar a dose de acordo com a resposta do paciente. Dose acima de 160 mg podem requerer duas administrações ao dia. Dose máxima: 320 mg/dia.
- 30 mg/dia (liberação controlada), por via oral, uma vez ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início da ação: 2 a 3 horas.
- Pico de ação: 4 a 6 horas.
- Duração da ação: 24 horas.
- Meia-vida: 8 a 12 horas.
- Metabolismo é preponderantemente hepático.
- Eliminação renal (80%) e fecal (20%).

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Mais frequentes: hipoglicemia (5%), particularmente em pacientes idosos, distúrbios gastrintestinais (menos de 5%).
- Menos frequentes: distúrbios hepáticos e reações de hipersensibilidade podem ocorrer nas seis primeiras semanas de tratamento, reações cutâneas como exantema e prurido (inferior a 1%).

Interações de medicamentos ³

- Anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) inibem o metabolismo hepático de gliclazida, com aumento do efeito hipoglicemiante. Monitorar glicose sanguínea e avaliar redução da dose de gliclazida durante o tratamento com um AINE.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardioprevalentes tendem a causar menos distúrbios glicêmicos e o risco de mascarar sintomas hipoglicêmicos, como tremor, é reduzido.
- Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente e avaliar redução da dose de gliclazida.
- Inibidores de monoamina oxidase (IMAO) estimulam a secreção de insulina, causando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar níveis sanguíneos de glicose quando um IMAO for adicionado ou retirado da terapia e avaliar redução da dose de gliclazida.
- Rifampicina induz o metabolismo hepático de gliclazida, com redução do efeito hipoglicemiante. Monitorar glicose sanguínea e avaliar ajuste da dose de gliclazida durante o tratamento com rifampicina.
- Álcool pode provocar hipoglicemia e efeito semelhante ao do dissulfiram. Recomendar a redução do consumo de álcool, sempre acompanhado de alimentos, a fim de amenizar o efeito hipoglicemiante do álcool.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para a necessidade de administrar o medicamento com a primeira refeição do dia.
- Ingerir com alimento.
- Ensinar a reconhecer sinais de hipoglicemia (palpitações, sudorese, fome, tontura, confusão mental) e ingestão de um pouco de açúcar ou mel (colocados entre gengiva e bochecha). Procurar um serviço de saúde se não houver melhora.

Aspecto farmacêutico ³

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Manter ao abrigo do ar e luz.

GLICONATO DE CÁLCIO

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: itens 9, 10.3

Apresentação

- Solução injetável 10% (0,45 mEq/mL)

Indicações¹

- Nutrição parenteral total.
- Tratamento de hipocalcemia.
- Tetania hipocalcêmica.

Contraindicações¹⁻³

- Condições associadas a hipercalcemia e hipercalcúria.
- Cálculo renal.
- Hipofosfatemia.
- Risco de intoxicação digitalica.

Precauções^{1-3, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos, histórico de nefrolitíase, uso de digitálicos, hiperfosfatemia grave, sarcoidose, insuficiência respiratória, acidose e hipercoagulabilidade sanguínea.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação.
- Evitar administração intravenosa rápida e extravasamento.
- Pode produzir parada cardíaca, se administrado em velocidade superior à indicada.
- Monitorar o cálcio sérico em idosos ou quando 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.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração¹⁻⁴

Crianças

Tratamento de hipocalcemia grave e tetania hipocalcêmica

- 0,5 mL/kg da solução injetável de gliconato de cálcio a 10% (50 mg/kg), por injeção intravenosa lenta (100 mg/minuto), repetindo, caso necessário, até 20 mL/dia (2 g de gliconato de cálcio).

Nutrição parenteral total

- As doses devem ser estabelecidas com base nas necessidades de cada paciente.

Adultos

Tratamento de hipocalcemia grave e tetania hipocalcêmica

- 5 a 20 mL da solução injetável de gliconato de cálcio a 10% (500 mg a 2 g de gliconato de cálcio), por injeção intravenosa lenta (100 mg/minuto), repetindo, caso necessário, por administração intravenosa lenta ou infusão intravenosa contínua, até 40 mL/dia (4 g de gliconato de cálcio).

Nutrição parenteral total

- As doses devem ser estabelecidas com base nas necessidades de cada paciente.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{1-4, 9}

- Atravessa a placenta e distribui-se no leite materno.
- Excreção: renal (20%) e fecal (cálcio não-absorvido).

Efeitos adversos ^{1-4, 9}

- Relacionados a hipercalcemia: anorexia, náuseas, vômitos, obstipação, 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 necrólise (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 de medicamentos ^{3, 4}

- Bifosfonatos, fluoretos, fluoroquinolonas (como ciprofloxacino, esparfloxacino, levofloxacino, norfloxacino), itraconazol e tetraciclina podem ter sua absorção reduzida. Administrar com pelo menos três horas de intervalo e monitorar os pacientes.
- Ceftriaxona: a utilização concomitante pode resultar em formação de precipitados de ceftriaxona na forma de sal cálcico e é contraindicada em recém-nascidos.
- Digoxina: aumento de efeito/toxicidade. Risco de cardiotoxicidade, arritmia e colapso cardiovascular. Administrar lentamente e monitorar os pacientes.
- Diuréticos tiazídicos diminuem a excreção urinária de cálcio, ocorrendo risco de hipercalcemia.
- Ticlopidina: pode ter sua efetividade reduzida. Se não for possível evitar a associação, administrar a ticlopidina no mínimo 2 horas antes do gliconato de cálcio.
- Vitamina D aumenta a absorção gastrointestinal de cálcio, com risco de hipercalcemia.
- Zalcitabina: pode ter sua eficácia reduzida. Administrar a zalcitabina com o maior intervalo possível em relação a sais de cálcio.

Aspectos farmacêuticos ²⁻⁴

- Armazenar a temperatura entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.
- 10 mL da solução injetável a 10% ou 1 g de gliconato de cálcio correspondem a 2,25 mmol de cálcio.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A solução pode ser diluída com glicose 5% ou cloreto de sódio.
- A solução é estável por 24 horas à temperatura ambiente.
- Solubilidade aumenta em meio ácido.
- Administrar somente soluções límpidas. Havendo cristais, solubilizar novamente por aquecimento de 30 a 40 °C.

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.

GLICONATO DE CLOREXIDINA

Ângela Maria de Souza Ponciano

Na Rename 2010: itens 5.7, 20.2

Apresentações

- Solução degermante 2% a 4%.
- Solução bucal 0,12%.

Indicações ^{1-3, 91}

- Limpeza, antisepsia e desinfecção de pele antes de procedimento cirúrgico e no tratamento de feridas.
- Limpeza e antisepsia das mãos de cirurgiões e outros profissionais da saúde.
- Antisepsia da mucosa oral no tratamento de gengivites.

Contraindicações ^{3-5, 8, 91}

- Hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.
- Não aplicar na pele de neonatos.
- Não aplicar a solução degermante em pele de bebês, salvo sob indicação médica.

Precauções ^{1-6, 8, 91}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - soluções aquosas (Susceptíveis à contaminação microbiana).
 - soluções alcoólicas (são inflamáveis).
 - antes de diatermia (soluções aquosas não são adequadas para este uso).
- Segurança e eficácia não foram estabelecidas em indivíduos com menos de 18 anos de idade.
- Evitar o uso na preparação pré-operatória da pele da cabeça e face
- Evitar contato com meninges, cérebro, olhos e ouvidos.
- Evitar contato da solução degermante com a boca e mucosas.
- Não aplicar a solução degermante nas cavidades do corpo.
- Seringas e agulhas que foram imersas em soluções de clorexidina devem ser completamente limpas com água ou soro fisiológico estéreis, antes do uso.
- Não realizar procedimentos de eletrocauterização antes que a solução seque.
- Evitar a aplicação em áreas com pelos, pois a solução pode demorar para secar.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{2-4, 8, 91}

Adultos

Gengivite e antisepsia bucal

- Utilizar 15 mL de solução bucal a 0,12%, em bochechos de 30 segundos, 2 vezes ao dia, após escovação e uso de fio dental.
- Limpeza de próteses bucais removíveis: após escovação, enxaguar a prótese com solução bucal a 0,12%, 2 vezes ao dia, após a escovação bucal.

Nota: a solução bucal deve ser utilizada pelo menos 30 minutos após a escovação, não deve ser diluída nem deglutida. Não beber ou comer por algumas horas após o uso.

Antisséptico:

- Limpeza da pele e feridas em geral: lavar com água a área a ser limpa, aplicar o mínimo necessário da solução a 4% para cobrir a área, limpar suavemente e enxaguar novamente com água.
- Limpeza da pele no pré-operatório e outros procedimentos invasivos: aplicar a solução a 4% e esfregar por pelo menos 2 minutos, secar com toalha esterilizada e repetir o processo por mais 2 minutos.
- Limpeza das mãos de cirurgiões: aplicar nas mãos 5 mL da solução degermante 4%, esfregar durante 3 minutos, enxaguar completamente com água morna, repetir o processo e secar.

- Limpeza das mãos de auxiliares médicos: lavar com 5 mL da solução degermante 4% durante 15 segundos, enxaguar e secar.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção (oral e tópica): mínima.
- Biodisponibilidade (oral e tópica): pouca ou nenhuma.
- Biotransformação: mínima.
- Eliminação: 90% fecal
- Excreção renal: aproximadamente 10% do fármaco absorvido

Efeitos adversos ^{1-4, 91, 92}

- Alteração no paladar, aumento de tártaro nos dentes, manchas nos dentes, boca, língua, obturações e dentaduras, irritação na boca ou na ponta da língua; descamação da mucosa oral (suspender o uso, diluir com água 50% ou utilizar de maneira menos vigorosa), sensação de queimação da língua, irritação nas mucosas.
- Glândulas parótidas inchadas na face e no pescoço.
- Hipersensibilidade cutânea.
- Redução temporária da capacidade olfativa.
- Lesão química na córnea, dano na córnea.
- Surdez.
- Anafilaxia (raro).

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Este medicamento pode causar manchas em tecidos quando em contato com cloro. A lavagem de tecidos deve ser feita com produtos sem cloro.
- Alguns produtos podem conter álcool na formulação, cuidado na utilização.

Aspectos Farmacêuticos ^{3, 4}

- Conservar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade. Não congelar.

GLICOSE

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 10

Apresentação

- Solução injetável 50 mg/mL (5%).
- Solução injetável 100 mg/mL (10%).
- Solução injetável 500 mg/mL (50%).

Indicações ¹⁻⁴

- Reposição hídrica sem perda significativa de eletrólitos.
- Hipoglicemia.
- Fonte de calorias em nutrição parenteral total.
- Veículo para administração intravenosa de medicamentos.

Contraindicações ^{3, 4}

- Solução mais concentrada (50%):
- Anúria.
- Coma diabético ou hiperglicemia.
- Hemorragia intracraniana ou intraespinhal.
- Delírio de abstinência alcoólica em pacientes desidratados.

Precauções ^{3, 4}

- Uso hospitalar.
- Usar com cuidado no caso de diabetes melito e hiperglicemia (pode ser necessário aumentar a dose de insulina).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ¹⁻⁴

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, com solução de glicose 50%, por infusão intravenosa em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto.

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.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- 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 farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Não congelar.
- Não utilizar soluções turvas e descartar porções não utilizadas.
- Observar orientação específica do produtor quanto a compatibilidade e estabilidade da solução.
- Incompatível com: ampicilina.

GLUTARAL

Leticia Figueira Freitas

Rachel Magarinos Torres

Na Rename 2010: item 5.7

Apresentação

- Solução 2%.

Indicações ¹

- Desinfecção e esterilização de instrumentos (artigos metálicos, plásticos, borrachas, lentes, hemodialisadores e endoscópios).

Precauções ^{1, 4, 28}

- Proteger a pele e evitar inalação de vapor.
- Materiais porosos (como látex), inadequadamente enxaguados, podem reter o glutaral e provocar problemas no trato gastrointestinal em pacientes submetidos à colonoscopia e sigmoidoscopia.
- Não deve ser utilizado em limpeza de superfícies abertas.

Esquema de uso ^{1, 4, 28}

- Limpar os materiais antes de colocá-los em solução. Glutaral não penetra em matéria orgânica (sangue, saliva, pus, gordura, etc.) e cristaliza resíduos orgânicos, 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

- Imergir os instrumentos limpos na solução 2%, durante 10 a 30 minutos até 3 horas, dependendo da possibilidade de contaminação do instrumento. Enxaguar exaustivamente com água estéril ou álcool após desinfecção. Secar os materiais com compressa estéril.

Esterilização

- Imergir totalmente os instrumentos limpos na solução 2%, durante 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, 4}

- Decorrentes de exposição ocupacional: obstrução das vias aéreas, asma, rinite, irritação nos olhos, náuseas, vômito, cefaleia, dermatite e descoloração da pele.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 28}

- Armazenar, antes e depois de preparado, à temperatura ambiente, preferentemente a 25 °C. A temperatura máxima de armazenamento não deve exceder 40 °C. Proteger da luz.
- Após preparo, manter em recipientes de plástico, fechados e protegidos da luz, identificando o prazo de validade (se 14 ou 28 dias, a depender do produtor).
- Efetivo contra bactérias gram positivas e gram negativas. Também é efetivo contra o *Mycobacterium tuberculosis*, alguns fungos e vírus, incluindo o vírus da hepatite B e HIV. Possui baixa efetividade contra esporos de bactérias.
- Exala vapores irritantes. O risco de inalação torna-se maior em climas mais quentes. Usar equipamento de proteção individual ao manipular.
- A solução com pH entre 7,5 e 8,5 apresenta ótima atividade, permanecendo estável por 14 dias.
- No caso de alterações, descartar a solução, mesmo dentro do prazo de validade.

HALOPERIDOL E DECANOATO DE HALOPERIDOL

Tatiana Aragão Figueiredo

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 13.4

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).

Indicações ¹⁻³

- Manifestações agudas de esquizofrenia e transtornos psicóticos.
- Manutenção do controle em esquizofrenia e transtornos psicóticos.
- Manutenção do controle em pacientes psicóticos sem adesão a tratamento oral (decanoato de haloperidol).

Contraindicações ^{1, 3, 4}

- Coma ou depressão do sistema nervoso central.
- Supressão medular.

- Porfíria.
- Feocromocitoma.
- Lesão nos gânglios de base.
- Hipersensibilidade a haloperidol.
- Doença de Parkinson.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - suspensão, especialmente após tratamentos prolongados (deve ser lenta e gradual para reduzir o risco de recaídas).
 - uso concomitante de antiparkinsonianos ou suspensão do haloperidol (acentuam discinesia tardia).
 - idosos (reduzir as doses).
 - crianças (não é recomendado em tratamento agudo).
 - crianças com menos de 3 anos de idade.
 - epilepsia, problemas cerebrovasculares e cardiovasculares, doença respiratória, glaucoma de ângulo fechado, insuficiência hepática (ver Apêndice C), hipertireoidismo, distúrbios metabólicos (hipopotassemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), infecções agudas, história de icterícia, leucopenia (realizar hemograma caso ocorra febre ou infecção), hipotireoidismo, miastenia gravis, hipertrofia prostática.
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Crianças

Tratamento de manutenção

- De 0,025 a 0,05 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 ou 3 tomadas. Dose máxima: 10 mg/dia.

Adultos

Tratamento agudo na agitação psicótica:

- De 2 a 10 mg, por via intramuscular, com doses subsequentes a cada 4 a 8 horas de acordo com a resposta. Dose máxima: 18 mg/dia.

Tratamento de manutenção

- De 0,5 a 5 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas. Dose máxima de manutenção: 30 mg/dia. A primeira dose oral deve ser dada dentro de 12 a 24 horas após a última dose injetável.

Idosos

Tratamento agudo e manutenção

- Iniciar com metade da dose utilizada para adultos jovens.

Nota: decanoato de haloperidol corresponde a 10 a 15 vezes da dose oral diária administrada, por via intramuscular profunda, a intervalos de 4 semanas; não pode ser administrada por via intravenosa; a rotatividade dos sítios de injeção é fundamental.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Boa absorção gastrointestinal (60 a 70%).
- Pico de concentração plasmática
- Haloperidol 2 a 6 horas (oral) e 20 minutos (intramuscular).
- Decanoato de haloperidol: 6 dias.

Meia-vida de eliminação:

- Haloperidol: 12 a 38 horas (oral).
- Decanoato de haloperidol: aproximadamente 3 semanas.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- 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, hipoglicemia.
- Agranulocitose e leucopenia.
- Parada cardíaca, hipertensão, prolongamento do intervalo QT, taquicardia e *torsades de pointes*.

Interações de medicamentos ³

- Antiarrítmicos da classe IA: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Monitorar efeitos cardiotóxicos do haloperidol durante o tratamento concomitante.
- Benztropina: risco de excessivos efeitos anticolinérgicos (sedação, obstipação, xerostomia). Monitorar sinais de efeitos anticolinérgicos. Pode ser necessário ajuste de doses ou interromper a utilização dos medicamentos.
- Bepridil, mesoridazina, pimozida, terfenadina, tioridazina, ziprasidona: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A associação destes fármacos com haloperidol é contraindicada.
- Bloqueadores dos receptores D2 da dopamina: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Monitorar efeitos cardiotóxicos durante o tratamento concomitante.
- Bupropiona: aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol devido à diminuição do metabolismo, levando a toxicidade. A associação deve ser feita com cautela. Se bupropiona é adicionada ao regime terapêutico de um paciente já recebendo haloperidol, a diminuição da dose de haloperidol deve ser considerada.
- Carbamazepina: aumento do metabolismo do haloperidol levando diminuição de sua efetividade. Monitorar eficácia terapêutica do haloperidol após a adição de carbamazepina. Em algumas situações clínicas, uma maior dose de haloperidol pode ser necessária.
- Cisaprida: pode resultar em piora dos sintomas psicóticos e/ou risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca) devido à inibição do metabolismo do haloperidol. A associação é contraindicada.
- Dextrometorfano: pode resultar em exacerbação dos efeitos adversos do dextrometorfano (excitação do SNC, confusão mental, depressão respiratória, nervosismo, tremores, insônia, diarreia) devido à inibição do seu metabolismo.
- Esparfloxacino: risco de prolongamento do intervalo QT e/ou *torsades de pointes*. Monitorar efeitos cardiotóxicos durante o tratamento concomitante.
- Fluoxetina: toxicidade (pseudoparkinsonismo, acatisia, rigidez da língua) e risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca) devido à inibição do metabolismo do haloperidol. A associação não é recomendada.
- Fluvoxamina: aumento das concentrações de haloperidol devido à diminuição do metabolismo do haloperidol, levando a toxicidade. Monitorar concentrações séricas do haloperidol e ajustar a dose, se necessário. Monitorar piora clínica e realizar avaliações cognitivas.
- Lítio: fraqueza, discinesia, aumento sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais. Monitorar sinais de toxicidade ou sintomas extrapiramidais. Os níveis séricos de lítio devem ser monitorados periodicamente.
- Metildopa: pode provocar toxicidade no SNC (demência) ou parkinsonismo reversível, pelo aumento do bloqueio dos receptores D2 da dopamina. Monitorar sintomas psiquiátricos. Se necessário, deve-se descontinuar o haloperidol.

- Nefazodona: diminuição do metabolismo do haloperidol e consequente aumento do risco de efeitos extrapiramidais, hipotensão e sedação. Monitorar sinais de eventos colaterais. O ajuste da dose pode ser necessário.
- Olanzapina: pode resultar em um aumento do risco de parkinsonismo. Monitorar sinais e sintomas de aumento de efeitos adversos parkinsonianos. Pode ser necessário diminuir a dose do haloperidol.
- Prociclidina e triexifenidil: risco de excessivos efeitos anticolinérgicos (sedação, obstipação, xerostomia). Monitorar efeitos anticolinérgicos. Pode ser necessário o ajuste de dose do haloperidol.
- Propranolol: aumento do risco de hipotensão e parada cardíaca. Monitorar sinais de hipotensão.
- Quetiapina: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). Recomenda-se precaução na associação e ainda o monitoria eletrocardiográfica e eletrólitos no início e durante o tratamento.
- Quinupristina/dalfopristina: aumento das concentrações de haloperidol devido à diminuição do metabolismo do haloperidol, levando a cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A associação deve ser evitada, mas se ocorrer, deve-se realizar monitoria por eletrocardiograma.
- Rifampicina e rifapentina: diminuem a efetividade do haloperidol, por aumentar o metabolismo hepático. Monitorar diminuição da resposta clínica ao haloperidol quando estes fármacos são adicionados ao esquema terapêutico. Pode ser necessário aumentar a dose de haloperidol.
- Tacrina: síndrome parkinsoniana. Monitorar aumento de efeitos adversos parkinsonianos. Se necessário, deve-se descontinuar o haloperidol.
- Venlafaxina: aumento das concentrações de haloperidol devido à diminuição do metabolismo do haloperidol, levando a cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A associação não é recomendada.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4, 28}

- Orientar para evitar o uso de bebidas alcoólicas ou sedativos. Aumentar ingestão de água, principalmente no calor ou durante exercício.
- 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 farmacêuticos ^{3, 4}

- 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.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Incompatibilidades: solução oral de haloperidol com xarope de citrato de lítio; solução injetável de haloperidol (5 mg/mL) com heparina sódica e nitroprusseto de sódio.

HALOTANO

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.1.1

Apresentação ^{1, 2}

- Líquido volátil

Indicação ¹

- Indução e manutenção de anestesia geral.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade ao halotano ou a outro agente halogenado.
- Suspeita ou conhecimento de susceptibilidade a hipertermia maligna.
- Pacientes que desenvolveram doença hepática aguda, icterícia ou pirexia após exposição anterior ao halotano.
- Procedimento obstétrico; exceto quando se requer relaxamento uterino.

Precauções ^{1-4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos (são mais Susceptíveis a hipotensão e depressão circulatória induzidas pelo anestésico).
 - doença coronária e arritmia, miastenia grave, pressão intracraniana aumentada (pode agravar), porfiria e feocromocitoma.
 - procedimento dentário em menores de 18 anos (há risco de arritmia; evitar o uso).
 - lactação.
- Evitar exposições repetidas em curto período de tempo. O tempo mínimo entre cada exposição não deve ser inferior a 3 meses.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4}

Crianças

Indução da anestesia

- 1,5 a 2% v/v em oxigênio ou em mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via inalatória.

Manutenção da anestesia

- 0,5 a 2% v/v em oxigênio ou em mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via inalatória.

Adultos

Indução da anestesia

- 2 a 4% v/v em oxigênio ou em mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via inalatória. A indução pode iniciar com uma concentração de 0,5% e aumentar gradualmente até o nível necessário.

Manutenção da anestesia

- 0,5 a 2% v/v em oxigênio ou em mistura de oxigênio e óxido nitroso, por via inalatória.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início da ação: 1,3 a 3,5 minutos.
- Duração da ação: 4 a 16 minutos.
- Metabolismo: hepático (15 a 20%).
- Excreção: pulmões (80% em forma inalterada).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Tremor, febre, hipertermia maligna, delírio, hipóxia, depressão respiratória.
- Aumento da pressão intracraniana.
- Náusea e vômito.
- Hepatotoxicidade.
- Carboxiemoglobinemias.
- Arritmias.

- Porfíria.

Interações de medicamentos ³⁻⁵

- Bepiril, cisaprida, mesoridazina, pimozida, terfenadina, tioridazina e ziprazidona: podem resultar em aumento de cardiotoxicidade. Uso concomitante é contraindicado.
- Epinefrina: pode ocasionar arritmia ventricular. Monitorar função cardíaca.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): aumenta risco de colapso cardiovascular. Seu uso deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.
- Labetalol pode ocasionar hipotensão, a função cardíaca deve ser monitorada, particularmente, em pacientes com disfunção cardíaca pré-existente.
- Midazolam: pode ocorrer depressão cardiorespiratória. Monitorar.
- Teofilina: induz arritmia. Uso concomitante deve ser evitado.

Orientação aos pacientes ⁹

- Evitar atividades que requeiram atenção e coordenação durante o período de 24 horas pós-anestesia.
- Evitar o uso de álcool e depressores do SNC durante o período de 24 horas pós-anestesia.
- Ficar atento para sinais e sintomas de efeitos adversos, especialmente relacionados com hepatotoxicidade.

Aspectos farmacêuticos ²⁻⁴

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

HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA

Marta Maria de França Fonteles

Na Rename 2010: item 14.6

Apresentação

- Solução injetável 2 mg/mL.

Indicações

- Choque cardiovascular.
- Parada cardíaca.
- Hipotensão aguda, inclusive choque séptico.

Contraindicações ²⁻⁴

- Hipertensão.
- Hipotensão por hipovolemia.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Precauções ²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - trombose vascular periférica, coronariana ou mesentérica.
 - uso em seguida a um enfarte do miocárdio.
 - angina variante Prinzmetal.
 - hipertireoidismo.
 - diabetes melito.
 - hipóxia ou hipercapnia.
 - hipovolemia não corrigida.
 - idosos.
 - extravasamento no sítio de injeção (pode causar necrólise).

- terapia concomitante com inibidores da MAO ou antidepressivos tricíclicos.
- associação com anestésicos ciclopropano ou halotano.
- alergia a sulfito (agente antioxidante presente na formulação).

Esquema de administração ^{2-4, 11}

Crianças

Choque cardiovascular e hipotensão aguda

- 20 a 100 nanogramas (norepinefrina base)/kg/min, por infusão intravenosa contínua, ajustar de acordo com a resposta. Iniciar com 0,1 micrograma/kg/min, ajustando até o efeito desejado. Dose de manutenção: 0,05 a 0,3 microgramas/kg/min. Dose máxima em crianças: 6 microgramas/min. Dose máxima em neonatos: 1 micrograma/kg/minuto.

Adultos

Choque cardiovascular, parada cardíaca e hipotensão aguda

- Dose inicial: 8 a 12 microgramas/min, por via intravenosa de hemitartrato de norepinefrina, observando a resposta. Ajustar taxa de infusão para estabelecer uma pressão arterial normal baixa (sistólica de 80 a 100 mmHg). A infusão não deve ser interrompida repentinamente, retirar gradualmente para evitar queda na pressão arterial.
- Dose de manutenção: 2 a 4 microgramas/min, por via intravenosa, ajustar a dose de acordo com as necessidades clínicas do paciente. Doses acima de 68 mg/dia podem ser necessárias.

Nota: Deve ser infundido através de um cateter venoso central ou em uma veia superior de grande calibre em um membro, preferentemente no braço. Se ocorrer extravasamento, deve-se infiltrar 10 a 15 mL de uma solução salina contendo 5 a 10 mg de fentolamina na área afetada (identificada por estar fria, dura e pálida) assim que possível para tentar prevenir esses efeitos. Uma seringa com uma agulha hipodérmica fina deve ser usada e a solução deve ser infiltrada de forma liberal por toda a área de extravasamento. Usar as grandes veias periféricas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início de ação: 1 a 2 minutos
- Duração de ação: 1 a 2 minutos (dose única)
- Absorção: baixa biodisponibilidade por via subcutânea
- Excreção: renal; 4-16% na forma inalterada.
- A norepinefrina atravessa a placenta

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Hipertensão, bradicardia, arritmias, isquemia periférica, parada cardíaca, dor angular
- Se administrado na presença de hipovolemia: vasoconstrição periférica e visceral grave, diminuição da perfusão renal e da saída de urina, circulação sanguínea sistêmica pobre apesar de pressão arterial normal, hipóxia tissular e acidose láctica
- Necrose tecidual, gangrena das extremidades
- Alteração no metabolismo da glicose
- Náuseas, vômitos e hipersalivação
- Agregação plaquetária induzida por catecolaminas, podendo resultar em trombose
- Medo, ansiedade, agitação, tremores, insônia, confusão, irritabilidade, fraqueza e psicose
- Pode causar dificuldade na micção e retenção urinária
- Cefaleia

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Antidepressivos tricíclicos: uso concomitante pode causar hipertensão, arritmia cardíaca e taquicardia. Uso concomitante deve ser evitado. Se esses medicamentos forem administrados concomitantemente, deve-se realizar um monitoria cuidadoso e uma redução da dose da norepinefrina. Pacientes devem ser instruídos a informar aos médicos e dentistas que eles estão tomando um antidepressivo tricíclico antes de uma cirurgia ou procedimento.
- Betabloqueadores (carvedilol, labetalol, nadolol, pindolol, propranolol, entre outros): o uso concomitante pode resultar em hipertensão, bradicardia e resistência à epinefrina em situação de anafilaxia. Se possível, evitar o uso concomitante; caso o mesmo seja necessário, monitorar cuidadosamente a pressão arterial. Em caso de resistência à epinefrina induzida por betabloqueador, a administração intravenosa de glucagon (1 mg ou mais, a cada 5 minutos) pode ser efetiva.
- Di-hidroergotamina: interação pode resultar em aumento extremo da pressão arterial, sendo contraindicado o uso concomitante.
- Entacapona: pode resultar em risco aumentado de taquicardia, hipertensão e arritmias. Cautela em caso de uso concomitante. Monitorar o paciente quanto aos efeitos cronotrópicos e arritmogênicos da norepinefrina.
- Fenelzina: a interação pode aumentar os efeitos hipertensivos, sendo contraindicado o uso concomitante.
- Furazolidona: uso concomitante pode resultar em crise hipertensiva (cefaleia, hiperpirexia, hipertensão). Monitorar pressão arterial e perguntar ao paciente sobre cefaleia frequente ou palpitações, visto que esses sintomas podem ser prodrômicos de uma crise hipertensiva. Se ocorrer uma crise, instituir terapia para diminuir a pressão arterial (5 mg de fentolamina vagarosamente por via intravenosa).
- Isocarboxazida: uso concomitante pode resultar em crise hipertensiva, sendo contraindicado o uso concomitante.
- Halotano: o uso concomitante pode resultar em arritmia ventricular. Monitorar o ritmo cardíaco do paciente.
- Linezolida: interação pode resultar em aumento dos efeitos hipertensivos, sendo contraindicado o uso concomitante.

Aspectos farmacêuticos ²⁻⁴

- Cada miligrama de hemitartrato de norepinefrina contém 500 microgramas de norepinefrina base.
- Armazenar em recipiente hermético, preferentemente, num tubo selado sob vácuo ou com gás inerte à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Proteger da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Diluir o conteúdo da solução injetável de 2 mg/mL antes do uso.
- Requer utilização de bomba de infusão para administração.
- Diluir 4 mg (2 mL) de hemitartrato de norepinefrina em 48 mL de glicose 5% com ou sem salina para administrar via dispositivo de infusão controlada.
- Possui caráter fortemente ácido em solução.
- Incompatível com bicarbonato ou soluções alcalinas, inclusive medicamentos de caráter básico, e insulina.
- Injeções de hemitartrato de norepinefrina são estáveis por até 24 horas em solução de glicose 5% em 23 °C e umidade ambiente, protegida da luz.
- Descartar se houver precipitado ou mudança de cor.

HEPARINA SÓDICA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: itens 14.3 e 15.2

Apresentações

- Solução injetável 5.000 UI/mL.
- Solução injetável 5.000 UI/0,25 mL (para uso subcutâneo).

Indicações^{1, 2}

- Tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.
- Prevenção primária de trombose venosa profunda em pacientes submetidos a cirurgias de grande duração ou com imobilização prolongada.
- Tratamento adjuvante no enfarte agudo de miocárdio com ou sem supradesnível de segmento ST.
- Angina instável.

Contraindicações^{1, 2, 8}

- Hipersensibilidade à heparina.
- Hemofilia e trombocitopenia.
- Úlcera péptica.
- Hipertensão grave não-controlada e hemorragia cerebral recente.
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Após trauma grave ou cirurgia recentes, especialmente nos olhos ou sistema nervoso.
- Endocardite bacteriana aguda.

Precauções^{1, 2, 4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - idosos (requer de ajuste de doses).
 - hipersensibilidade a heparinas de baixo peso molecular.
 - diabetes melito, acidose ou uso concomitante de fármacos poupadores de potássio (há risco de hiperpotassemia).
 - anestesia espinal ou epidural (risco de hematoma espinal).
 - gravidez (uso por mais de um mês oferece risco materno de osteopenia, osteoporose e trombocitopenia induzida por heparina; recomenda-se suplementação de cálcio e vitamina D).
 - 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 monitoria cuidadoso (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.
 - síndromes coronarianas agudas sem supradesnível de segmento ST, como angina instável e enfarte do miocárdio (risco de efeito rebote pós-suspensão de heparina; administrar a heparina com ácido acetilsalicílico).
- Monitorizar eficácia mediante a determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) por meio da estimulação por caolim. Seja no esquema intermitente ou na infusão contínua, é indispensável manter TTPA em valores correspondentes a 1,5 a 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 acompanhamento laboratorial por meio de TTPA.

- Pelo risco de trombocitopenia induzida por heparina a partir de 5 a 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.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1,3}

Neonatos e crianças

Profilaxia de trombose venosa profunda

- Dose inicial de 50 UI/kg em bolo intravenoso ou gotejamento, seguidos por 50 a 100 UI/kg a cada 4 h; ou 10 a 25 UI/kg/hora em infusão contínua. Ajustar de acordo com TTPA.

Tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar

- Esquema de doses plenas: dose inicial 50 UI/kg, por injeção intravenosa; depois infusão intravenosa contínua, na velocidade de 15 a 25 UI/kg/hora, ajustando de acordo com TTPA.

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 a 10.000 UI, por via intravenosa, seguida por infusão contínua intravenosa de 15 a 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 ou injeção subcutânea de 15.000 UI a cada 12 horas.

Tratamento adjuvante em enfarte agudo do miocárdio com e sem supradesnível de segmento ST

- Esquema de doses plenas: dose de 5.000 UI, por injeção intravenosa em bolo, seguida de 1.000 U/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 o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) por meio da estimulação por caolim entre 60 e 85 segundos.

Grávidas

Tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar

- 5000 a 10.000 UI a cada 12 horas.

Notas para 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 consequente 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 periumbilical, afastados uns dos outros por 5 cm, devendo-se fazer rodízio entre eles.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 8}

- Não é absorvida no trato gastrointestinal e não pode ser administrada por via intramuscular.
- Início do efeito: imediato (intravenosa) e 1 a 2 horas (subcutânea) ocorre com 20- a 60 minutos, mas há ampla variação entre pacientes.
- 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 a 2 h em adultos saudáveis, aumenta com o aumento de doses. É reduzida na insuficiência hepática, mas pode ser prolongada em pacientes cirróticos. Em anéfricos ou naqueles com insuficiência renal grave, a meia-vida da heparina pode ser ligeiramente prolongada.

Efeitos adversos^{1-4, 8}

- 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 da 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 (edema bucal, urticária, angioedema, anafilaxia, rinite, lacrimejamento, conjuntivite, asma, prurido, febre), tremores, cefaleia, osteoporose, após uso prolongado, necrólise epitelial e raramente alopecia.
- Hiperpotassemia, priapismo

Interações de medicamentos³

- Ácido acetilsalicílico: risco aumentado de sangramento. Monitorar tempo parcial de tromboplastina se for imprescindível a administração de ácido acetilsalicílico associado a anticoagulantes. Substituir ácido acetilsalicílico por paracetamol, que não afeta função plaquetária, em caso de febre e dor moderada.
- Alprostadil: risco aumentado de sangramento. Monitorar para possíveis alterações no controle antitrombótico do paciente.
- Anticoagulantes: risco aumentado de sangramento em uso concomitante com varfarina.
- Chá verde: pode haver redução da efetividade dos anticoagulantes. Aparentemente a quantidade de chá verde consumido e o método de produção afetam a gravidade do risco desta interação.
- Citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina: monitorar regularmente para alteração no efeito anticoagulante ou surgimento de hemorragia quando os fármacos forem iniciados ou interrompidos.
- Condroitina: risco de potenciação dos efeitos anticoagulantes.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): redução da concentração plasmática de varfarina, com redução da efetividade do anticoagulante.
- Gengibre e vitamina A: aumento do risco de sangramento.
- *Ginkgo biloba*: risco aumentado de sangramento. Evitar uso concomitante.

- Indometacina: redução da efetividade da indometacina no tratamento de duto arterioso. Se necessário o uso concomitante, considerar redução da exposição a heparina e monitorar a resposta com frequência.
- Varfarina: risco aumentado de sangramento. Observar paciente para sangramento externo e ficar alerta a sinais e sintomas de sangramento interno. Monitorar clínica e laboratorialmente, com frequência, empregando inclusive testes adequados de anticoagulação e tempo de protrombina.

Orientação ao paciente ³

- 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.
- Alertar para tomar muito cuidado ao escovar os dentes ou barbear. Se possível, usar escova macia e barbeador elétrico.
- Alertar para avisar ao dentista o uso deste medicamento.
- Dose esquecida: alertar para consultar médico ou farmacêutico.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar sob temperaturas entre 15 e 30 °C. Não congelar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Heparina, fortemente ácida, reage com certos compostos alcalinos, perdendo a atividade farmacológica.
- Heparina precipita quando misturada a ciprofloxacina, doxorrubicina, droperidol, mitoxantrona e vários outros fármacos.

ATENÇÃO: heparina apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isso é necessário uma pesquisa específica ao avaliar a terapia com este fármaco.

HIDRALAZINA (ver CLORIDRATO DE HIDRALAZINA)

HIDROCLOROTIAZIDA

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.1, 14.4.1 e 14.5

Apresentação

- Comprimidos 12,5 mg e 25 mg.

Indicações ^{1, 3, 4, 33}

- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Hipertensão arterial sistêmica.
- Edema de diferentes causas

Contraindicações ^{1-4, 33}

- Hipersensibilidade a hidroclorotiazida ou sulfonamidas.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal grave (anúria) (ver Apêndice D).

- Estado pré-comatoso (a hipopotassemia provocada pela hidroclorotiazida pode precipitar o coma).

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso de altas doses do fármaco ou em insuficiência renal (monitorar nível sérico dos eletrólitos).
 - diabetes melito, porfiria, hipotensão, lúpus eritematoso sistêmico, gota, hiperaldosteronismo, síndrome nefrótica.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - idosos (usar a menor dose efetiva, especialmente nos que apresentam alterações eletrocardiográficas).
 - lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3, 4}

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca congestiva

- Crianças até 6 meses: 2 a 4 mg/kg, por via oral, dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima: 37,5 mg/dia
- Crianças entre 6 meses e 2 anos: 1 a 2 mg/kg, por via oral, em dose única ou dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima: 37,5 mg/dia
- Crianças entre 2 e 12 anos de idade: 2 mg/kg, por via oral, em dose única ou dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima: 100 mg/dia.

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva

- 12,5 a 50 mg, por via oral, em dose única diária. Dose máxima: 100 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica

- 12,5 a 25 mg, por via oral, em dose única diária. Dose máxima 50 mg/dia.

Edema

- 25 a 100 mg/dia, por via oral, dose única ou dividida em 2 vezes ao dia. Dose máxima 200 mg/dia.

Idosos

Edema, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca

- 12,5 mg/dia, por via oral, em dose única diária.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção reduzida na presença de alimentos.
- Biodisponibilidade: 60% a 80%
- Início de efeito: 1 a 2 horas (diurese) e 3 a 4 dias (hipertensão).
- Pico de concentração: 1,5 a 2,5 horas.
- Duração de efeito: 6 a 12 horas (diurese) e até 1 semana (anti-hipertensivo).
- Metabolismo hepático, não significativo.
- Excreção: renal na forma ativa 50% a 70%.
- 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, 3, 4}

- Hiponatremia, hipopotassemia (15% a 50%), hipomagnesemia, hipercalemia (36%), hiperuricemia e aumento de crises de gota. Alteração de concentração de lipídios plasmáticos.
- Intolerância aos carboidratos (hiperglicemia), sintomas digestivos.
- Impotência.
- Reação alérgica.
- Hipotensão ortostática.
- Fotossensibilidade (20%)

Interações de medicamentos ³

- Alcaçuz: pode resultar em risco aumentado de hipopotassemia e/ou redução da efetividade do diurético.
- Anti-inflamatórios não-esteroides e colestiramina podem diminuir o efeito da hidroclorotiazida. Monitorar pressão arterial, potássio, bem como sinais e sintomas específicos.
- Carbamazepina: o uso concomitante pode resultar em hiponatremia. Considerar a descontinuação do diurético ou selecionar um anticonvulsivante alternativo, se apropriado.
- Ciclofosfamida, digitálicos, inibidores da ECA (primeira dose), lítio, sais de cálcio, sotalol, topiramato: podem ter o efeito aumentado pela hidroclorotiazida. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Clorpropamida e glipizida podem ter o efeito diminuído pela hidroclorotiazida. Monitorar periodicamente eletrólitos e glicose sérica bem como sinais e sintomas específicos.
- *Ginkgo biloba*: o uso concomitante pode resultar em aumento da pressão arterial.

Orientações aos pacientes ³

- Alertar para a importância de informar se apresentar alergia à hidroclorotiazida ou a sulfa e derivados.
- Alertar para a importância de informar se apresentar oligúria.
- Orientar para aumentar o consumo de alimentos com alto teor de potássio (laranja, banana, feijão).
- Proteger a pele do sol com uso de protetor solar.
- Orientar para ingerir o medicamento preferentemente pela manhã, para não interromper o sono.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes fechados e protegidos da luz.
- Formulação extemporânea – suspensão oral 2 mg/mL: partir da hidroclorotiazida comprimido ou pó, acrescentar hidroxipropilmetilcelulose com pH 3 (ajustar com ácido cítrico), agitar antes de usar. Produto final é estável à temperatura ambiente por até 10 semanas. Proteger da luz e do calor excessivo.

ATENÇÃO: as principais reações adversas da hidroclorotiazida são dose-dependentes, doses acima de 50 mg são raramente necessárias preferindo associar um diurético mais potente (por exemplo: diurético de alça) para aumentar a efetividade sem aumentar risco de reação adversa.

HIDROCORTISONA (ver ACETATO DE HIDROCORTISONA E SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA)

HIDROXICLOROQUINA (ver SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA)

HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO + HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: item 16.1

Apresentações

- Comprimido mastigável (200 mg + 200 mg).
- Suspensão oral (60 mg + 40 mg)/mL.

Indicações^{1-4, 8, 33}

- Pirose, dispepsia funcional, refluxo gastroesofágico leve e não erosivo.

Contraindicações^{1-3, 8}

- Hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.
- Hipofosfatemia.
- Sangramento gastrointestinal ou retal não diagnosticado.
- Apêndice.
- Porfiria.
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).

Precauções^{2-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças com menos de seis anos (uso não recomendado).
 - doença óssea metabólica, comum em idosos (pode ser agravada por depleção de fósforo e hipercalcúria causadas pelo uso prolongado de antiácidos contendo alumínio).
 - idosos (são mais propensos à disfunção renal, que pode levar à retenção de alumínio).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Diagnóstico adequado deve preceder o uso, evitando complicação da condição basal ou ocorrência de reações adversas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (hidróxido de magnésio); hidróxido de alumínio não classificado (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{1-3, 33}

Adultos

- 1 comprimido, por via oral, 3 a 6 vezes ao dia, nos intervalos entre as refeições e ao deitar.
- 10 mL, por via oral, 3 ou 4 vezes ao dia, nos intervalos entre as refeições e ao deitar.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4, 8}

- 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, 7, 8, 33}

- Obstipação (devido ao alumínio); obstrução intestinal (uso prolongado de altas doses); diarreia (devido ao magnésio).
- Hipofosfatemia com aumento da reabsorção óssea, hipercalcúria e risco de osteomalácia (pacientes com dieta restrita em fósforo ou em terapia prolongada); hiperalbuminemia (em insuficientes renais); hipermagnesemia (em insuficientes renais), caracterizada por hipotensão, náusea, vômito, alterações no eletrocardiograma, depressão mental ou respiratória e coma.
- Encefalopatia, demência e anemia microcítica pelo acúmulo de alumínio.

Interações de medicamentos ^{3, 5}

- Alopurinol: pode haver redução da eficácia. Administrar o antiácido pelo menos 3 horas após o alopurinol.
- Amprenavir/delavirdina: pode haver redução da eficácia. Espaçar as doses em pelo menos uma hora.
- Cloroquina: pode haver redução da eficácia. Evitar o uso concomitante. Espaçar a administração em pelo menos 4 horas.
- Dicumarol: pode haver aumento do risco de hemorragia. Escalonar as doses e monitorar o paciente para possível sangramento.
- Digoxina: pode haver redução da eficácia. Monitorar os níveis séricos. Espaçar as doses em 2 horas.
- Etambutol: pode haver redução da concentração sérica. Espaçar a administração em pelo menos 4 horas.
- Fosfatos (via oral): pode haver redução da absorção. Separar a administração em pelo menos 1 hora.
- Quinolonas: pode haver redução da eficácia. Evitar o uso concomitante. Administrar ciprofloxacino 2 horas antes ou 6 horas após o antiácido; moxifloxacino 4 horas antes ou 8 horas após o antiácido; levofloxacino e norfloxacino pelo menos 2 horas antes ou após o antiácido. Monitorar o paciente para eficácia antibiótica.
- Gabapentina: pode haver redução da eficácia. Monitorar os níveis séricos. Evitar o uso do antiácido pelo menos 2 horas após a administração da gabapentina.
- Itraconazol: pode haver perda da eficácia. Administrar o itraconazol pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após o antiácido.
- Lansoprazol: pode haver redução da biodisponibilidade. Administrar pelo menos 1 hora após o antiácido.
- Levotiroxina: pode haver redução da eficácia. Espaçar a administração por 4 horas. Monitorar os níveis de TSH.
- Micofenolato de mofetila: pode haver diminuição da eficácia. Evitar o uso concomitante ou escalonar as doses.
- Poliestirenosulfonato de sódio: pode haver aumento do risco de alcalose metabólica. Separar a administração ou administrar o poliestireno por via retal. Monitorar o paciente para evidências de alcalose.
- Propranolol: pode haver redução da biodisponibilidade. Separar a administração tanto quanto possível e monitorar o paciente para a eficácia do propranolol.
- Quinidina: risco de toxicidade pela quinidina (arritmia ventricular, hipotensão, exacerbação de insuficiência cardíaca). O uso concomitante não é recomendado. Monitorar o paciente para sinais de toxicidade (visão turva, cefaleia, náusea, delírio, psicose). Monitorar níveis plasmáticos da quinidina e reduzir a dose, se necessário. Antiácido contendo somente alumínio pode ser preferido para terapia inicial.
- Tacrolimo: pode haver aumento da exposição ao tacrolimo.
- Tetraciclina: pode haver redução da eficácia. O uso concomitante não é recomendado. Administrar a tetraciclina pelo menos 1 a 2 horas antes do antiácido. Monitorar o paciente para eficácia antibiótica.
- Ticlopidina: pode haver redução da eficácia. A administração concomitante não é recomendada. Administrar pelo menos 1 a 2 horas antes do antiácido.

Orientações aos pacientes ^{1, 8}

- Orientar para respeitar o intervalo de 2 a 4 horas entre a administração do antiácido e de outros medicamentos.
- Orientar para mastigar os comprimidos antes de engolir, para obter efeito mais rápido e efetividade máxima.

- Orientar para ingerir 250 mL de água depois da ingestão do antiácido (comprimido ou gel), para reduzir risco de obstipação.
- 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 informar se houver recorrência da condição.
- Alertar para efeito laxativo se uso frequente ou em doses altas.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Armazenar a temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Proteger da luz. Não congelar.

HIDROXIUREIA

Larissa Niro

Na Rename 2010: item 6.1.6

Apresentação

- Cápsula 500 mg

Indicações ^{2, 3, 9}

- Leucemia mieloide crônica.
- Câncer de células escamosas de cabeça e pescoço (em combinação com radioterapia).
- Carcinoma do colo uterino.
- Melanoma.
- Carcinoma de ovário recorrente, metastático ou inoperável.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade a hidroxiureia ou a qualquer componente da formulação.
- Mielossupressão grave.

Precauções ^{3, 4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso de bebida alcoólica (potencialização dos efeitos sedativos).
 - asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, glaucoma de ângulo fechado, hipertrofia prostática e obstrução de colo vesical.
 - radioterapia ou quimioterapia prévia (mielossupressão é mais presente quando as contagens de leucócitos e plaquetas forem inferiores a, respectivamente, 2.500/mm³ e 100.000/mm³; interromper o tratamento até normalização das células sanguíneas).
 - idosos (maior sensibilidade a efeitos adversos, especialmente os efeitos anticolinérgicos).
 - terapia de longo prazo para doenças mieloproliferativas (associa-se a leucemias secundárias).
 - anemia grave (corrigir a anemia antes de iniciar a terapia com hidroxiureia).
 - leucemia ou linfoma (nefropatia por ácido úrico 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).
 - pacientes com distúrbios mieloproliferativos e recebendo terapia de interferona (risco de toxicidade de vasculite cutânea, incluindo alterações de vasculite e gangrena).
 - ocorrência de leucopenia ou trombocitopenia (interromper temporariamente a terapia com hidroxiureia; reiniciar a terapia se, após 3 dias, as contagens de células sanguíneas retornarem aos valores normais).

- terapia combinada com radiação (associada a maior frequência e gravidade dos efeitos adversos da radiação, incluindo sofrimento gástrico e inflamação da membrana mucosa no local irradiado; reações graves podem requerer interrupção temporária da hidroxiureia).
- Causa macrocitose que pode simular deficiência de ácido fólico.
- Causa sedação.
- Exacerbação de eritema pós-irradiação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{2, 3}

Adultos

Leucemia mieloide crônica resistente

- De 20 a 30 mg/kg/dia, por via oral, em dose única diária, durante 6 semanas.
- Câncer de células escamosas de pescoço e cabeça (em combinação com terapia de radiação)*
- 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Absorção gastrointestinal (acima de 80%).
- Pico sérico: 2 horas.
- Metabolismo hepático.
- Distribuição: atravessa a barreira hematoencefálica.
- Excreção: renal (80%, sendo 50% em forma inalterada) e pulmonar (exalada como CO₂).
- Meia-vida de eliminação: 3 a 4 horas.

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Sedação, cefaleia, fadiga, nervosismo, tontura, tremor, parestesia, convulsão.
- Xerostomia.
- Visão borrada.
- Mielosupressão
- Espessamento de secreções brônquicas.
- Mutagenicidade e leucemia secundária na terapia em longo prazo.
- Desordens gangrenosas, úlcera de pele.
- Náuseas.

Interações de medicamentos ^{2, 3, 9}

- Álcool, benzodiazepinas, fluoruracila, fluoxetina: podem aumentar o efeito/toxicidade da hidroxiureia.
- Clozapina: aumento do risco de agranulocitose. Evitar uso concomitante.
- Didanosina e estavudina: pode resultar em pancreatite fatal e hepatotoxicidade. Pacientes tratados com estavudina em combinação com didanosina e hidroxiureia devem ser estreitamente monitorados para sinais de hepatotoxicidade.
- Vacinas com vírus vivos: pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina. Pacientes utilizando este medicamento não devem ser vacinados com vacina de vírus vivos. Em pacientes com leucemia em remissão, a vacinação é permitida após três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Vacina oral de rotavírus humano (VORH): pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina sendo contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{3, 9}

- 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 consultar o médico.
- Orientar para evitar contato com pessoas com infecções.
- Orientar para não interromper o tratamento em caso de náuseas, vômitos e diarreia.
- Orientar para ter cuidado com objetos cortantes.
- Orientar para não tocar olhos ou o nariz ao menos que esteja com as mãos lavadas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 9}

- Armazenar sob temperatura ambiente, em recipiente fechado e ao abrigo de umidade e luz direta. Evitar congelamento.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: hidroxiureia é mutagênica e clastogênica. Policitemia vera, trombocitopenia e leucemias secundárias têm ocorrido com terapia de longo prazo para doenças mieloproliferativas.

HIDROXOCOBALAMINA (ver CLORIDRATO DE HIDROXOCOBALAMINA)

HIPOCLORITO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 5.7

Apresentação

- Solução 10 mg cloro/mL (1% de cloro ativo)

Indicações ^{1, 4}

- Desinfecção de superfícies.
- Desinfecção de artigos não-metálicos, de berçários e lactários.
- Tratamento químico da água.

Precauções ^{4, 28}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - utilização de soluções concentradas (risco de queimaduras nos olhos).
 - presença de matéria orgânica (a atividade do hipoclorito é diminuída).
- Pode causar irritação na pele.
- Ação corrosiva sobre metais.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de uso ^{1, 28}

Desinfecção de superfícies

- Utilizar a solução a 1% e aguardar durante 10 minutos.

Desinfecção de artigos

- Utilizar a solução a 0,1% (1000 ppm), e aguardar durante 15 a 30 minutos, dependendo do tipo de material e de onde está situado; artigos não críticos podem ser embebidos em solução 0,02% (200 ppm) por 30 a 60 minutos. Enxaguar com água estéril.

Tratamento da água

- Utilizar a solução a 0,02% (200 ppm).

Aspectos farmacêuticos ^{1, 4, 28}

- Estocar ao abrigo de luz (vidro âmbar) e à temperatura de até 20° C, em frascos bem fechados.
- A atividade antimicrobiana dos hipocloritos é rapidamente reduzida na presença de material orgânico.
- A estabilidade do hipoclorito de sódio aumenta com o pH, soluções de pH 10 ou maior são mais estáveis.
- Jamais deve ser misturada a soluções de ácidos fortes ou amônia.
- 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.

HIPROMELOSE

Eudiana Vale Francelino

Na Rename 2010: item 21.6

Apresentações

- Colírio 0,2% e 0,3%.

Indicações ^{3-5, 11}

- Substituto da lágrima.
- Ceratoconjuntivite seca.
- Ceratite.
- Ceratite em pacientes com exposição corneana prolongada.
- Lubrificante de lentes de contato e olhos artificiais.
- Procedimentos gonioscópicos.
- Xeroftalmia.

Contraindicação ⁵

- Hipersensibilidade a hipromelose.

Precauções ^{3, 5}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso como lubrificante ocular (não exceder três dias de uso).
 - tratamento emergencial da hipertensão ocular.
- Evitar contaminação do frasco por contato direto com o gotejador.

Esquemas de administração ^{5, 11}

- Instilar uma gota da solução oftálmica no olho afetado, três a quatro vezes ao dia.

Efeitos adversos ³⁻⁵

- Irritação ocular, visão borrada, acolamento de cílios e pálpebras.
- Cefaleia.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar a devida higiene das mãos antes e após o uso.
- Orientar para remover lentes de contato antes do uso e aguardar pelo menos 15 minutos após o uso 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 ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, exceto se houver outra especificação do produtor.
- Proteger de umidade e luz direta. Não congelar a solução.
- Evitar exposição ao vapor.

IBUPROFENO

Aline Lins Camargo

Na Rename 2010: itens 2.1, 3.1 e 3.4

Apresentações

- Comprimidos 200 mg, 300 mg e 600 mg.
- Suspensão oral 50 mg/mL (gotas)

Indicações ^{1-4, 8, 17, 87}

- Dor leve a moderada, incluindo cefaleia e dismenorreia.
- Febre.
- Tratamento de inflamações musculoesqueléticas.

Contraindicações ^{1-3, 6, 17, 87}

- Hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico ou qualquer outro anti-inflamatório não esteroide.
- Ulceração péptica ou sangramento intestinal ativos.
- Terceiro trimestre da gravidez.

Precauções ^{1-3, 6, 8, 17, 87}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbios de coagulação, predisposição a alergias, história de ulceração, perfuração ou sangramento gastrointestinal, doença cardíaca, tratamento com anti-hipertensivos, anemia, asma brônquica e desidratação.
 - insuficiência renal DCE inferior a 30 mL/minuto (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - idosos (toleram menos os efeitos gastrointestinais associados ao fármaco).
- Evitar o uso prolongado devido ao aumento do risco de efeitos gastrointestinais, dano renal e anemia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B – primeiro e segundo trimestres – e D – terceiro trimestre – (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 17, 87}

Crianças

Dor leve a moderada, febre, doenças inflamatórias musculoesqueléticas

- De 3 a 6 meses: 50 mg, por via oral, a cada 8 horas; em condições graves, até 30 mg/kg/dia, divididos a cada 6 ou 8 horas.
- De 6 meses a 1 ano: 50 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- De 1 a 4 anos: 100 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- De 4 a 7 anos: 150 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- De 7 a 10 anos: 200 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- De 10 a 12 anos: 300 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- Dose máxima como antipirético em crianças: 40 mg/kg/dia

Artrite idiopática juvenil

- Peso corporal acima de 7 kg: 30 a 50 mg/kg/dia, divididos a cada 6 ou 8 horas.
Dose máxima: 2,4 g/dia.

Adultos

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

- 200 a 600 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 2,4 g/dia e 3,2 g/dia em doenças inflamatórias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 8, 17, 87}

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

Efeitos adversos ^{1-4, 8, 17, 87}

- Frequentes
- Edema (1-3%), retenção de líquido (1-3%).
- Tontura (3-9%), cefaleia (1-3%), nervosismo (1-3%)
- Coceira (1-3%), exantema (3-9%).
- Dispepsia (1-3%), vômitos (1-3%), dor/cólica/desconforto abdominal (1-3%), queimação (3-9%), náusea (3-9%), diarreia (1-3%), flatulência (1,3%), dor epigástrica (3-9%).
- Zumbidos (3-9%).

Graves

- Acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, enfarte do miocárdio
- Insuficiência renal aguda, diminuição da depuração de creatinina, azotemia, hematúria
- Agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemolítica, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia
- Anafilaxia
- Hepatite, icterícia, testes da função hepática anormais,
- Diminuição da audição, ambliopia tóxica, alterações na visão, depressão
- Sangramento e ulceração gastrointestinal, epistaxe, melena
- Eritema multiforme, fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária, erupções vesicobolhosas
- Pancreatite

Interações de medicamentos ^{1-3, 8, 19}

- Ácido acetilsalicílico: possível redução do efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico. Em caso de uso concomitante, administrar o ácido acetilsalicílico pelo menos 30 minutos antes ou 8 horas após a administração de ibuprofeno.
- Aminoglicosídeos como amicacina, gentamicina, tobramicina: concentrações plasmáticas dos aminoglicosídeos podem ser aumentadas. Monitorar função renal e níveis séricos dos aminoglicosídeos. Ajustar dose do aminoglicosídeo de acordo com parâmetros monitorados.
- Anticoagulantes (femprocumona, varfarina, heparinas de baixo peso molecular): aumento da atividade anticoagulante e risco de sangramento. Pacientes devem ser monitorados apropriadamente.
- Bloqueadores de receptor de angiotensina II (losartana, valsartana): possível redução dos efeitos anti-hipertensivos e aumento do risco de insuficiência renal. Monitorar pressão arterial, função cardiovascular e renal.
- Cetorolaco: pode resultar em aumento dos efeitos adversos gastrointestinais (úlceras pépticas, sangramento e perfuração gastrointestinal). Uso concomitante é contraindicado.

- Ciclosporina: aumento do risco de toxicidade da ciclosporina (nefrotoxicidade, colestase, parestesias). Monitorar níveis de ciclosporina circulante e ajustar a dose de ciclosporina quando necessário. Também monitorar pacientes para sinais e sintomas de toxicidade de ciclosporina e função renal.
- Clopidogrel: aumento do risco de sangramento. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de sangramento.
- Desipramina: aumento do risco de toxicidade do antidepressivo tricíclico (sonolência, hipotensão, alteração de consciência, etc). Monitorar para sinais e sintomas de toxicidade e monitorar concentrações plasmáticas de desipramina em pacientes com uso prolongado de ibuprofeno.
- Diuréticos de alça (exemplo: furosemida) e tiazídicos (exemplo: hidroclorotiazida): redução do efeito diurético e da eficácia anti-hipertensiva. Quando usados concomitantemente, monitorar peso e pressão arterial.
- Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona): redução do efeito diurético, hiperpotassemia e possível nefrotoxicidade. Quando usados concomitantemente, monitorar pressão arterial, mudanças de peso, volume de urina, concentrações de potássio e creatinina.
- Fenitoína e fosfenitoína: aumento do risco de toxicidade da fenitoína (ataxia, tremor, etc), especialmente em pacientes com insuficiência renal. Pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de toxicidade de fenitoína; em pacientes com insuficiência renal, monitorar concentrações séricas de fenitoína.
- Ginkgo: aumento do risco de sangramento. Quando usados em conjunto monitorar frequentemente tempo de sangramento e sinais e sintomas de sangramento excessivo.
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA, como enalapril, captopril): possível redução dos efeitos anti-hipertensivos e natriuréticos dos IECA. No uso concomitante, monitorar pressão arterial e função cardiovascular. Também monitorar pacientes para hiperpotassemia ou insuficiência renal aguda.
- Inibidores da recaptação de serotonina (como fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina): aumento do risco de sangramento. Considerar uso do anti-inflamatório não-esteróide por curta duração em dose reduzida. Na ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, considerar terapia de intervenção (por exemplo, antagonistas H_2 ou inibidores da bomba de próton) ou descontinuar o inibidor da recaptação da serotonina ou o anti-inflamatório ou mudar para terapia alternativa.
- Lítio: redução da excreção do lítio (aumento do risco de toxicidade). Dose de lítio pode necessitar redução. Em alguns pacientes e ajuste apropriado da dose de lítio pode ser requerido quando ibuprofeno for descontinuado ou iniciado.
- Metotrexato: redução da excreção do metotrexato (aumento do risco de toxicidade). Pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade do metotrexato.
- Sulfonilureias (por exemplo, glibenclamida, tolbutamida): aumento do risco de hipoglicemia. Pacientes devem ser monitorados para hipoglicemia. Quando anti-inflamatórios são introduzidos na terapia, pode ser necessária redução da dose da sulfonilureia.
- Tacrina: pode resultar em sintomas de delírio. Pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de delírio (alucinações, confusão, insônia, tremor).
- Tacrolimo: pode resultar em insuficiência renal aguda. Uso concomitante deve ser evitado, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Se usado concomitantemente, monitorar creatinina e volume de urina.

- Venlafaxina: aumento do risco de sangramento. Paciente deve ser monitorado para sinais de sangramento.

Orientações aos pacientes ^{2, 3}

- 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 ou leite para evitar desconforto gástrico.
- Orientar para não misturar a suspensão oral com nenhum outro líquido antes do uso.
- Orientar para notificar imediatamente ao médico os seguintes sintomas: edema, sangramento ou ulceração gastrointestinal, problemas cardiovasculares, ganho de peso não usual ou exantema.
- Reforçar a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas, pelo risco aumentado de ulcerações.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8}

- Armazenar a suspensão oral entre 15 e 30 °C, evitar congelamento.
- Agitar a suspensão oral antes do uso.
- Armazenar o comprimido à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em embalagens bem fechadas e protegidas da luz.

IDARRUBICINA (ver CLORIDRATO DE IDARRUBICINA)

IFOSFAMIDA

Larissa Niro

Na Rename 2010: Item 6.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações ^{2, 3, 9, 12, 13, 19}

- Câncer testicular de células germinativas.
- Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin (terapia de resgate).
- Sarcoma ósseo e de tecido conjuntivo.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade a ifosfamida ou a mesna.
- Mielossupressão grave.

Precauções ^{3, 19}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal e/ou exposição anterior à cisplatina.
 - lactação.
 - feridas (podem ter a cura inibida pela ifosfamida).
- Até o momento, não há evidências conclusivas de eficácia e segurança para o uso em crianças com idade abaixo de 12 anos.
- A ifosfamida pode causar infertilidade em mulheres e homens.
- Tem potencial carcinogênico e mutagênico.
- Induz cistite hemorrágica e manifestações neurológicas (coma, confusão, alucinação, sonolência) que requerem suspensão da terapia.
- Evitar extravasamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração ³

Adultos

Câncer testicular de células germinativas

- Monoterapia: 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; por via intravenosa.
- Regime VIP: vinblastina 110 microgramas/kg, por via intravenosa, dias 1 e 2, ou etoposídeo 75 mg/m², por via intravenosa, dias 1 a 5; cisplatina 20 mg/m², por via intravenosa, dias 1 a 5; ifosfamida 1,2 g/m², por via intravenosa, nos dias 1 a 5; mesna 400 mg, por via intravenosa, 15 minutos antes da ifosfamida, e então 1,2 g/dia, por infusão intravenosa contínua nos dias 1 a 5. Repetir o ciclo a cada 21 dias.

Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin (terapia de resgate)

- Regime MIME-ESHAP: ifosfamida 1,33 g/m², por via intravenosa, durante 1 hora, seguido de etoposídeo 65 mg/m², por via intravenosa, nos dias 1 a 3; mitoxantrona 8 mg/m², por via intravenosa, no dia 1; mesna 1,33 g/m², por via intravenosa, junto com ifosfamida, e então 500 mg, por via oral, 4 horas depois da ifosfamida. Repetir o ciclo a cada 21 dias por 6 ciclos; então prosseguir com ESHAP: etoposídeo 60 mg/m², por via intravenosa, seguido de metilprednisolona 500 mg, por via intravenosa, seguido por infusão intravenosa contínua de cisplatina 25 mg/m²/dia, nos dias 1 a 4; citarabina 200 mg/m²/dia, no dia 5. Administrar metilcelulose salina ou colírio de corticosteroides em ambos os olhos a cada 2 a 4 horas junto com citarabina e prosseguir por 48 a 72 horas. Repetir o ciclo a cada 21 a 28 dias, por 3 a 6 ciclos.

Sarcoma ósseo e de tecido conjuntivo

- Regime DI: doxorubicina 50 mg/m², por injeção intravenosa rápida, no dia 1; seguido de ifosfamida 5 g/m²/dia, por infusão intravenosa contínua; mesna 600 mg/m², por injeção intravenosa rápida, antes da ifosfamida, seguido por mais 2,5 g/m²/dia, por infusão intravenosa contínua por 36 horas. Repetir o ciclo a cada 21 dias.
- Regime IE: etoposídeo 100 mg/m², por via intravenosa, seguido de ifosfamida 1,8 g/m², por via intravenosa, durante 5 dias consecutivos; mesna 20% da dose de ifosfamida entre 4 e 8 horas depois da administração de ifosfamida. Repetir o ciclo a cada 21 a 28 dias.
- Regime MAID: doxorubicina 15 mg/m²/dia e dacarbazina 250 mg/m²/dia, em infusão contínua, nos dias 1 a 4; ifosfamida 2,5 g/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, nos dias 1 a 3; mesna 2,5 g/m²/dia, em infusão intravenosa contínua, nos dias 1 a 4. Repetir o ciclo a cada 21 a 28 dias.

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 ^{3, 4, 19}

- Ifosfamida é geralmente usado por via intravenosa, embora seja bem absorvida pelo trato gastrointestinal.
- Metabolismo: hepático. O metabolismo é saturado em doses muito altas.
- Excreção: renal, 12% a 18% (doses baixas); 70% a 86% (doses altas); 61% na forma não modificada.
- Meia-vida de eliminação: 7 horas. Depois de doses repetidas há uma diminuição na meia-vida de eliminação, aparentemente devido à autoindução do metabolismo.

Efeitos adversos ^{2, 3, 9, 19}

- Alopecia (83%).
- Náuseas e vômitos (58%)

- Mielosupressão.
- Acidose metabólica (31%).
- Cistite hemorrágica, nefrotoxicidade (6%), desordens no trato urinário.
- Neurotoxicidade (12%), 10%: sonolência, agitação, confusão, delírio, alucinação, psicose depressiva, incontinência.
- Leucopenia (50%).
- Hematúria (6% a 92%).

Interações de medicamentos ³

- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pela vacina. A administração de vacina contra rotavírus a pacientes que façam uso de quimioterápicos é contraindicada.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Pacientes em quimioterapia não devem receber este tipo de vacina. Em pacientes com leucemia em remissão, a vacinação só é permitida após três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Varfarina: risco de sangramento. Monitorar RNI e ajustar dose de varfarina.

Orientações aos pacientes ⁹

- Orientar para aumentar a ingestão líquida diária. Ajudará a prevenir problemas renais e na bexiga e a manter o bom funcionamento renal.
- Orientar para evitar vacinas durante o tratamento.
- Ensinar a detectar surgimento de infecções.
- Orientar para evitar contato com pessoas portadoras de infecções.
- Ensinar cuidados 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 os olhos ou o interior do nariz sem ter lavado as mãos.
- Orientar para evitar esportes ou outras situações que possam causar trauma e sangramento.
- Orientar para não utilizar ifosfamida com outros medicamentos, a não ser que tenha um planejamento ideal dos horários de cada um.
- Orientar para a ocorrência de náuseas e vômitos e para não interromper o tratamento.
- Identificar história prévia de hipersensibilidade ao sulfato de bleomicina, gravidez e lactação.
- Em caso de esquecimento da dose contatar o serviço de saúde.
- Evitar gravidez durante o uso.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar frascos sob temperaturas entre 15 e 30 °C. Ifosfamida se liquefaz sob temperaturas acima de 35 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir o pó com água estéril para injeção (livre de álcool benzílico) para concentração final de 50 mg/mL. Manter 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.
- Infundir a solução de ifosfamida lentamente (30 minutos).
- A solução de ifosfamida é cáustica, portanto, muito cuidado para não ocorrer extravasamento durante a administração.

ATENÇÃO: cistite hemorrágica pode ser corrigida por mesna. Suspende na presença de sinais de confusão e coma. Ifosfamida pode determinar mielossupressão grave.

IMIPENÉM + CILASTATINA SÓDICA

Maria Inês de Toledo e Livia Luize Marengo

Na Renome 2010: item 5.1.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg + 500 mg

Indicações ^{1, 2}

- Uso restrito em infecções hospitalares graves causadas por bactérias multirresistentes gram positivas e gram negativas aeróbias e anaeróbias, incluindo infecções causadas por *Pseudomonas* e *Acinetobacter* sp.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade a imipeném ou cilastatina.
- Hipersensibilidade a anestésicos locais do tipo amida e pacientes com choque grave ou bloqueio cardíaco (apresentação intramuscular contém lidocaína no diluente).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças com peso inferior a 30 kg, insuficiência renal (ver Apêndice D) e infecções no SNC (risco de convulsões).
 - uso concomitante de ganciclovir (aumento do risco de convulsões).
 - idosos (reduzir doses).
 - uso prolongado (predispõe a superinfecção).
 - doses altas (aumentam o risco de convulsões e confusão mental).
 - lactação (evitar o uso em lactantes).
 - hipersensibilidade grave a outros betalactâmicos e histórico de convulsões após o uso de penicilinas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Adultos

Tratamento de infecções graves causadas por microrganismos sensíveis

- 250 a 500 mg, por infusão intravenosa em 20 a 30 minutos ou 750 a 1.000 mg em 40 a 60 minutos, a cada 6 a 8 horas. Dose máxima de 4.000 mg ou 50 mg/kg.
- 500 a 750 mg, por via intramuscular, a cada 12 horas. Esta via não deve ser usada para infecção grave.

Crianças

- Observação: a via intramuscular não é recomendada para crianças.

Tratamento de infecções graves causadas por microrganismos sensíveis

Neonatos e lactentes (menores de 3 meses, peso maior ou igual a 1.500 g e sem infecção no SNC)

- Menos de 1 semana: 25 mg/kg, por via intravenosa, a cada 12 horas.
- De 1 a 4 semanas: 25 mg/kg, por via intravenosa, a cada 8 horas.
- De 4 semanas a 3 meses: 25 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 horas.

Crianças sem infecção no SNC

- Mais de 3 meses: 15 a 25 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 horas. Dose máxima: 2 g/dia
- Acima de 40 kg: 1.000 a 2.000 mg/dia, por via intravenosa, divididos a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 4.000 mg/dia ou 50 mg/kg/dia

Tratamento de infecção em criança com fibrose cística

- Até 90 mg/kg/dia, por via intravenosa

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 3, 4}

- Não se absorve pelo trato gastrointestinal.
- É largamente distribuído nos tecidos e atravessa a membrana placentária. A penetração líquórica é baixa, porém apresenta farmacodinâmica favorável ao uso em meningites.
- Metabolismo: renal (cilastatina bloqueia a enzima que inativa imipeném).
- Excreção: urinária (5% a 45% sob forma inalterada).
- Meia-vida plasmática: 1 hora (intravenosa), 2 a 3 horas (intramuscular).
- A associação imipeném + cilastatina é removida por diálise, sendo indicada dose adicional após o processo dialítico.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Reações de hipersensibilidade (exantema, urticária), choque anafilático (raro).
- Eosinofilia.
- Coloração de língua e dentes.
- Febre.
- Náuseas, vômitos, diarreia (1% a 2%).
- Convulsões.
- Aumento de enzimas hepáticas e alterações hematológicas, como teste de Coombs positivo.

Interações de medicamentos ²⁻⁴

- Ácido valproico: pode haver diminuição da concentração plasmática do ácido valproico e perda do efeito anticonvulsivante. Monitorar a concentração sérica do ácido valproico ou considerar possibilidade de substituir o antibiótico ou o anticonvulsivante.
- Ciclosporina: pode resultar em aumento das concentrações de ciclosporina e desenvolvimento de agitação, confusão e tremores. Monitorar os níveis e os efeitos tóxicos da ciclosporina e, se necessário, ajustar dose.
- Ganciclovir: pode provocar convulsões generalizadas. Avaliar relação risco-benefício.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar o pó à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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 e de 24 horas sob refrigeração. Não congelar.
- 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.

IMUNOGLOBULINA ANTI-RHO (D)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável 250 microgramas e 300 microgramas

Indicação ^{1, 2}

- Profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido.

Contraindicação ¹

- Hipersensibilidade a imunoglobulinas.

Precauções ^{1, 2}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - deficiência de imunoglobulina A (IgA).
 - pacientes Rh-negativas com anticorpos anti-D no soro.
- Possível interferência com vacinas de vírus vivos.

Esquemas de administração ¹**Gestantes e puérperas***Durante a gravidez*

- 100 microgramas, por injeção intramuscular profunda, em duas doses, uma na 28ª semana de gravidez e outra na 34ª.

Episódio sensibilizador (amniocentese, natimorto, aborto) até 20ª semana da gravidez

- 250 microgramas, por injeção intramuscular profunda, imediatamente, ou no prazo de 72 horas após episódio.

Episódio sensibilizador após 20ª semana da gravidez

- 500 microgramas, por via intramuscular profunda, imediatamente, ou no prazo de 72 horas após episódio.

Período perinatal

- 250 a 500 microgramas, por via intramuscular profunda, imediatamente, ou no prazo de 72 horas após o parto.

Interações de medicamentos ¹

- Vacinas de vírus vivos (sarampo, caxumba, varíola, rotavírus, rubéola e varicela): redução da resposta imune à vacina. Evitar a administração de vacina de vírus vivos quatro semanas antes ou até três meses após a aplicação de imunoglobulina anti-Rho (D).
- A vacina contra rubéola pode ser administrada concomitantemente no pós-parto, desde que sejam utilizadas seringas distintas e sejam aplicados em locais diferentes. Os anticorpos da vacina contra rubéola podem ser inibidos, pelo que é necessário vacinar novamente após 8 semanas.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Solução estéril de globulinas derivadas do plasma humano, contendo anticorpos para o fator Rho (D) eritrocitário. A solução contém 10% a 18% de proteínas, das quais pelo menos 90% são gama globulina. Contém glicina como agente estabilizante e um conservante apropriado.
- Armazenar a temperatura entre 2 e 8 °C, sem congelar, ao abrigo 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 Rho-positivo. A profilaxia neonatal não suprime a necessidade de utilização após o parto. Há evidência de benefícios mesmo quando a administração é realizada 72 horas após o parto. Sinônima: imunoglobulina anti-D (Rh).

IMUNOGLOBULINA ANTIRRÁBICA

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável com 150 UI ou 300 UI.

Indicação ^{1, 2}

- Vacina passiva contra raiva.

Contraindicações ¹

- Após início de tratamento com a vacina antirrábica (não repetir as doses da imunoglobulina).
- Administração intravenosa.
- Hipersensibilidade a imunoglobulinas.

Precauções ^{1, 2}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - administração concomitante com vacina antirrábica (requer uso de seringas diferentes e deve ser realizada em locais distintos).
 - administração no local da lesão (lavar rigorosamente o local, previamente, com água e sabão).
 - deficiência de imunoglobulina A (IgA).
- Interferência com vacinas de vírus vivos.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4}

Adultos e crianças

Pós-exposição (ou suspeita)

- 20 UI/kg, infiltrado em torno do local da mordida ou ferimento (previamente lavado com água e sabão). Caso não seja possível infiltrar todo o volume ou o local do ferimento não for visível, administrar o restante por via intramuscular, no músculo anterolateral da coxa.

Efeitos adversos ²

- Anafilaxia (raro).
- Dor e sensibilidade no local da aplicação.
- Ulceração da mucosa oral, edema facial.
- Artralgia.
- Dor torácica, dispneia.

Interações de medicamentos ¹

- Vacinas de vírus vivos (sarampo, caxumba, varíola, rotavírus, rubéola e varicela): redução da resposta imune à vacina. Evitar a administração de vacina de vírus vivos quatro semanas antes ou por três meses após a aplicação de imunoglobulina antirrábica.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Armazenar em frasco de vidro, a temperatura de 2 a 8°C, sem congelar. Proteger da luz.
- Solução estéril de globulinas humanas derivadas do plasma ou soro de doadores adultos previamente imunizados com vacina antirrábica que tenham desenvolvido altas concentrações de anticorpo contra raiva.
- Contém 10% a 18% de proteínas, das quais pelo menos 80% são imunoglobulina G monomérica, glicina como estabilizante e preservativo apropriado.

IMUNOGLOBULINA ANTITETÂNICA

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável com 250 UI.

Indicação ¹⁻³

- Vacina passiva contra tétano (profilaxia e tratamento).

Contraindicações ¹

- Hipersensibilidade a imunoglobulinas.
- Trombocitopenia ou outra situação que contraindique injeção intramuscular.
- Administração por via intravenosa ou subcutânea.

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - administração concomitante com vacina antitetânica (usar seringas diferentes e aplicar em regiões anatômicas diferentes).
 - deficiência de imunoglobulina A (IgA).
- Administrar exclusivamente por via intramuscular profunda, preferentemente nos músculos deltoide ou anterolateral da coxa.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ¹⁻³

Adultos e crianças

Profilaxia

- 250 UI, por via intramuscular profunda.
- 500 UI em casos em que a exposição ocorreu há mais de 24 horas, ou quando há alto risco de contaminação, ou após queimaduras.

Tratamento

- 150 UI/kg, por via intramuscular (injetar em múltiplos sítios).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- O nível sérico requerido para prevenção é de 0,01 UI/mL.
- Meia-vida de eliminação: 3 a 5 semanas.

Efeitos adversos ²

- Anafilaxia (raro).
- Dor e sensibilidade no local da aplicação.

Interações de medicamentos ^{1, 3}

- Vacinas de vírus vivos (sarampo, caxumba, varíola, rotavírus, rubéola e varicela): redução da resposta imune à vacina. Evitar a administração de vacina de vírus vivos quatro semanas antes ou por três meses após a aplicação de imunoglobulina antitetânica.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 2}

- Armazenar o frasco de vidro a temperatura de 2 a 8°C, sem congelar. Proteger da luz.
- Contém imunoglobulinas humanas derivadas do plasma de adultos imunizados com toxoide tetânico.

INSULINA HUMANA NPH E INSULINA HUMANA REGULAR

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.3

Apresentações

- Suspensão injetável 100 UI/mL (NPH).
- Solução injetável 100 UI/mL (Regular).

Indicações ¹⁻³

- Diabete melito tipo 1.
- Diabete melito tipo 2 em pacientes com glicemia não controlada com dieta e antidiabéticos orais.
- Cetoacidose, coma hiperosmolar e na vigência de cirurgia, infecção ou traumatismo em diabéticos de tipos 1 e 2.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade a algum componente da formulação.
- Hipoglicemia.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diarreia, vômitos, hipotireoidismo, insuficiência renal grave (ver Apêndice D) e insuficiência hepática (ver Apêndice C) (reduzem a necessidade de insulina; reduzir as doses).
 - febre, hipertireoidismo, traumas, infecções e cirurgias (aumentam a necessidade de insulina; aumentar as doses).
 - durante atividades físicas e longos períodos em jejum (monitorizar episódios de hipoglicemia).
- Monitorizar a glicemia diariamente.
- Monitorizar potássio sérico.
- Dieta adequada faz parte do tratamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ¹⁰

Adultos e crianças

Insulina regular (controle do diabetes)

- 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 NPH (controle do diabetes: tratamento de manutenção)

- 0,3 a 1,5 unidade/kg/dia, por via subcutânea, 1 a 2 vezes ao dia, pela manhã e à noite. Ajustes de 2 a 4 unidades por dia podem ser feitos, a cada 2 a 3 dias, de acordo com a resposta. Ao alcançar dose de 40 unidades/dia, é prudente dividi-la em duas injeções diárias.

Insulina regular (tratamento de cetoacidose)

- 0,1 unidade/kg, por injeção intravenosa rápida, seguida de 0,1 unidade/kg/hora, por infusão intravenosa contínua. A redução ideal da glicemia é de 80 a 100 mg/dL/hora.

Adolescentes

Insulina regular

- 0,8 a 1,2 unidade/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 (bolo) pré-prandiais.

Cuidados na administração

- Insulina subcutânea é absorvida mais rapidamente no abdome 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 pelo mesmo paciente, 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, lavar 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 regular 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 sangue, reiniciar a aplicação em outro local.
- Mudar o lugar de aplicação da insulina mantendo uma distância mínima de 1,5 cm a cada injeção.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

Insulina regular

- Início de ação: 30 a 60 minutos (via subcutânea), imediato (via intravenosa).
- Pico de ação: 2 a 5 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 ¹⁻⁴

- Hipoglicemia, aumento de peso, edema.
- Hipersensibilidade cutânea, reação no local da aplicação.

Interações de medicamentos ³

- Bloqueadores beta-adrenérgicos podem alterar o metabolismo glicêmico, prolongar e mascarar sinais e sintomas de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardiosseletivos tendem a causar menos distúrbios glicêmicos, com menor risco de mascarar sintomas de hipoglicemia.
- Ciprofloxacino e outras fluoroquinolonas podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Se a associação for necessária, monitorar concentrações sanguíneas de glicose periodicamente. Avaliar redução da dose de insulina.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), feno-grego (*Trigonella foenumgraecum*), tansagem (espécies do gênero *Plantago*, designadas genericamente em inglês pelo nome *Psyllium*), melão-de-são-caetano (*Momordica charantia*) e goma guar podem aumentar o risco de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente.
- Inibidores de monoamina oxidase (IMAO) podem estimular a secreção de insulina causando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar glicose sanguínea quando um IMAO for adicionado ou retirado da terapia e avaliar redução da dose de insulina.

Orientações aos pacientes ³

- Educar o paciente para reconhecer sintomas de hipoglicemia, como visão borrada, confusão, frio, fome excessiva, cefaleia, 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. Procurar um serviço de saúde se não houver melhora.
- Educar o paciente 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. Procurar um serviço de saúde.

- Orientar quanto à importância da adesão aos esquemas de dieta, exercícios e monitoria de glicemia e da organização de um esquema de administração que previna reaplicação no mesmo local em menos de 15 a 20 dias.
- Orientar para não compartilhar seringa, mesmo entre familiares.

Aspecto farmacêutico^{3, 4}

- Armazenar o frasco sob refrigeração, entre 2 e 8 °C. Manter o frasco fechado ao abrigo de ar e da luz.
- Manter o frasco após aberto à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ou sob refrigeração, atentando para aquecer entres as mãos antes de administrar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da insulina regular para administração intravenosa.

IODO + IODETO DE POTÁSSIO (VER TAMBÉM IODOPOVIDONA E SOLUÇÃO DE IODO E IODETO DE POTÁSSIO PARA TESTE DE SCHILLER)

Letícia Figueira Freitas

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 18.2

Apresentação

- Solução de iodeto de potássio iodada (FN).

Indicações^{1, 2, 4}

- Preparo pré-operatório de tireoidectomia parcial, juntamente com agentes antitireoidianos, para reduzir a vascularização e tornar a glândula menos friável.
- Tratamento da crise tireotóxica (em associação com tiamidas e betabloqueadores).

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao iodo.
- Hiperpotassemia.
- Insuficiência renal (ver Apêndice C).
- Bócio induzido por iodo.
- Uso prolongado (ação tende a diminuir após poucos dias ou semanas de uso).
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - fibrose cística (pacientes apresentam resposta exagerada).
 - bronquite aguda e tuberculose.
 - doença de Addison.
 - desidratação.
 - doença autoimune da tireoide.
 - lúpus eritematoso sistêmico e urticária crônica.

Esquemas de administração^{1, 2, 4}

Lactentes até 1 ano

Uso em crise tireotóxica

- 0,1 a 0,3 mL, por via oral, a cada 8 horas.

Crianças e adultos

Uso pré-cirúrgico

- 0,1 a 0,3 mL, por via oral, a cada 8 horas, iniciar tratamento 10 a 14 dias antes da cirurgia. Pode ser dado uma hora depois do agente antitireoidiano.

Uso em crise tireotóxica

- 6 a 10 gotas, por via oral, a cada 8 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- É rapidamente absorvido no trato intestinal.
- Início da ação: 15 minutos.
- Duração da ação: 24 horas.
- Rapidamente atravessa a placenta e é distribuído para o leite materno.
- O iodo concentra-se principalmente na tireoide, 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 ²⁻⁴

- Reações de hipersensibilidade, coriza, lacrimejamento, conjuntivite, erupções cutâneas, vasculite.
- Edema e inflamação das glândulas salivares com aumento da salivação, irritação gastrointestinal.
- Confusão, depressão, insônia, cefaleia.
- Impotência.
- Dormência, formigamento, dor ou fraqueza nas mãos ou pés
- Edema pulmonar, dispneia, laringite, bronquite.
- Alteração do ritmo cardíaco.
- Hipotireoidismo reversível por inibição do iodo orgânico e gosto metálico em tratamentos longos.
- Adenoma da tireoide com doses excessivas ou prolongadas.
- A inalação de vapor da solução é muito irritante para a mucosa.

Interações de medicamentos ^{3, 37}

- Anticoagulantes orais podem ter sua eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando medicamentos reguladores da tiroide forem introduzidos ou retirados do esquema terapêutico de pacientes que utilizem anticoagulantes orais. Pode ser necessário aumentar a dose do anticoagulante.
- Lítio: o uso concomitante pode aumentar o efeito antitireoidiano. Se possível, evitar o uso concomitante; caso este seja considerado clinicamente adequado, realizar testes periódicos para controle da função da tiroide.

Orientações aos pacientes ^{2, 4}

- Diluir a quantidade indicada em água ou leite para evitar irritação gástrica.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes de cor âmbar bem fechados e protegidos da luz.
- 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).

ATENÇÃO: os efeitos causados por elevadas doses por uso prolongado tendem a desaparecer espontaneamente em poucos dias após interrupção do tratamento.

Em intoxicação, ingerir copos de leite ou mucilagem de amido. Não fazer lavagem gástrica a menos que a solução esteja suficientemente diluída para não causar corrosão gastrointestinal. Outros possíveis tratamentos incluem carvão ativado via oral ou solução de tiosulfato de sódio (a 1%) para reduzir a toxicidade do iodo.

IODOPOVIDONA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 5.7

Apresentações

- Solução alcoólica 10% (1% de iodo ativo).
- Solução aquosa 10% (1% de iodo ativo) (FN).
- Solução degermante 10% (1% de iodo ativo).

Indicações¹⁻³

- Limpeza e antisepsia da pele intacta em pré-operatório e em feridas cirúrgicas ou não-cirúrgicas.
- Prevenção de infecção em presença de sonda vesical.

Contraindicações¹⁻⁴

- Hipersensibilidade a iodopovidona ou ao iodo.
- Queimaduras (especialmente se a área corporal atingida for acima de 20%).
- Neonatos prematuros ou pesando menos de 1,5 kg.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbios da tireoide.
 - uso concomitante com lítio.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Evitar uso prolongado em neonatos pela possibilidade de significativa absorção transcutânea de iodo, interferindo com metabolismo e função tireoidianos.
- Evitar o uso ao redor dos olhos.
- As soluções antissépticas iodadas podem contaminar-se após abertura das embalagens originais.
- Não devem ser utilizadas em materiais não resistentes à oxidação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquema de uso^{1, 3}

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 ou deixado secar naturalmente.

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Pode interferir em testes de função de tireoide, hipertireoidismo, hipotireoidismo.
- Tontura.
- Irritação local, prurido e ardência. Dermatite de contato alérgica, eritema cutâneo, iododermia.
- Hipernatremia, acidose metabólica.
- Necrose gastrintestinal, peritonite, neutropenia.
- Perda de visão funcional.
- Hepatotoxicidade.
- Nefrotoxicidade

Interações de medicamentos^{3, 4}

- 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 ³

- Manter à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Não expor ao ar, luz ou calor.
- Não deve ser aquecido antes do uso a não ser que haja alguma determinação do produtor. Com o aquecimento pode haver alteração da concentração de iodo causada pela reação com o oxigênio do ar ou evaporação da água em solução.

ATENÇÃO: os efeitos sistêmicos estão relacionados à aplicação em feridas ou queimaduras extensas.

IOXITALAMATO DE MEGLUMINA + IOXITALAMATO DE SÓDIO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 24.1

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).

Indicações ^{1, 3}

- Contraste radiopaco usado em diversos exames radiológicos, incluindo tomografia computadorizada, urografia excretora, ventriculografia, colangiografia, colecistografia e histerossalpingografia. Também pode ser administrado por via oral para estudos radiológicos do trato gastrointestinal.

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Mielografia.
- Doença renal grave.
- Anúria.
- Distúrbios de coagulação.
- Colangiopancreatografia endoscópica percutânea em pacientes com pancreatite aguda ou evidência clínica de colangite.
- Uso concomitante com metformina (risco de falência renal aguda e acidose láctica).

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - história de alergia, anafilaxia, hemorragia subaracnoidea, insuficiência renal, insuficiência hepática grave, feocromocitoma, mieloma múltiplo, lesão metastática cerebral, febre, asma, hiperuricemia, proteinúria e uso concomitante com agentes nefrotóxicos.
 - hipersensibilidade a iodo (corticosteroides e anti-histamínicos devem ser administrados antes do exame e mantidos 24 horas após o procedimento).
 - idosos, pacientes enfraquecidos e crianças.
 - histerossalpingografia (não realizar este procedimento na presença de infecção pélvica, durante o período menstrual e na gravidez).
 - hipertireoidismo.
 - gravidez (ver Apêndice A).
 - lactação (ver Apêndice B).

Esquemas de administração ³

Adultos

Tomografia computadorizada

- 80 a 120 mL, por via intravenosa. Volume máximo: 150 mL. As imagens deverão ser feitas imediatamente após a administração completa do contraste. Os pacientes devem estar bem hidratados antes do exame.
- Para opacificação do cólon:
 - adultos e maiores de 12 anos: 12 mL diluídos em 450 mL de água, por via oral, administrado horas antes do exame, seguido de mesmo volume readministrado 30 minutos antes do exame.

Urografia excretora

- Adultos e crianças com mais de 20 kg: 2 mL/kg, por via intravenosa. As radiografias devem ser feitas antes da administração do contraste e 5 a 60 minutos após.

Ventriculografia

- 40 mL administrados em veia ou artéria sob cateter.

Colangiografia e Colecistografia

- O volume a ser administrado por via intravenosa é variável de acordo com o volume do órgão.

Histerossalpingografia.

- 10 a 20 mL, de acordo com o volume uterino, em administração intra-uterina.

Crianças

Tomografia computadorizada

- Para opacificação do cólon:
 - crianças de 1 a 12 anos: 8 mL diluídos em 400 mL de água, por via oral, administrado metade do volume horas antes do exame, e a outra metade administrado 30 minutos antes do exame.

Urografia excretora

- crianças com menos de 20 kg: 1 mL/kg. As imagens devem ser obtidas antes da administração do contraste e 5 a 30 minutos após.

Demais procedimentos radiológicos indicados

- Não existem doses preestabelecidas do contraste, devendo as mesmas ser adaptadas de acordo com o peso e a idade da criança.

Observação

- Durante o procedimento, os pacientes devem ser monitorizados continuamente com verificação de sinais vitais e eletrocardiogramas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Não sofre absorção gastrointestinal e biotransformação.
- Excreção renal, se administração for intravenosa.
- Excreção fecal, se administrado por via oral.

Efeitos Adversos ^{1, 3}

- Extravasamento no lugar da injeção pode causar dor, tromboflebite, trombose, espasmo venoso e embolismo.
- Náuseas, vômitos, rubor facial e sensação de calor no corpo.
- Convulsões.
- Tosse e dispneia.
- Arritmias cardíacas.
- Hipertireoidismo.
- Nefrotoxicidade.
- Hipotensão e choque cardiogênico.
- Reação anafilática fatal (rara).
- Crianças e idosos são mais propensos a sofrer efeitos adversos.

Interações de medicamentos ³

- Risco aumentado de nefrotoxicidade em uso concomitante com outros fármacos nefrotóxicos.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para evitar ingestão de alimentos nas horas anteriores ao exame pelo risco de aspiração gástrica. É permitida ingestão de líquidos.
- Mães nutrízes não devem amamentar até 24 horas após o procedimento.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar à temperatura ambiente, de 15 até 30 °C, ao abrigo da luz. Evitar o congelamento.
- Desprezar imediatamente as porções não utilizadas.
- Pode 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.

ATENÇÃO: testes de função tireoidiana são alterados logo após a administração do contraste.

IPRATRÓPIO (ver BROMETO DE IPRATRÓPIO)

isetionato de pentamidina

Eudiana Vale Francelino

Na Rename 2010: itens 5.4 e 5.6.2.5**Apresentação**

- Pó para solução injetável 300 mg

Indicações ¹⁻⁶

- Pneumocistose
- Leishmaníase

Contraindicações ^{1-5, 7, 9}

- Hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula.
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).

Precauções ^{1-4, 8, 9, 23}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - lactação.
 - hipotensão, hipertensão,
 - uso concomitante com outros fármacos que prolongam o intervalo QT.
 - imunodeficiência (pausar ou suspender o tratamento se ocorrer mielossupressão ou deterioração da função renal ou pancreática).
 - hiperglicemia, hipoglicemia, leucopenia, trombocitopenia e anemia.
 - hipopotassemia, hipocalcemia e hipomagnesia.
 - pancreatite.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Risco de hipotensão grave (monitorar a pressão arterial durante o período de tratamento).
- Monitorar regularmente, durante o tratamento, os parâmetros indicativos de desenvolvimento de toxicidade, incluindo transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, glicemia (diariamente), contagem de células sanguíneas,

creatinina sérica (diariamente), concentrações séricas de cálcio e eletrocardiograma.

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ^{1-4, 23}

Adultos e Crianças

Pneumocistose

- Profilaxia: 4 mg/kg, por infusão intravenosa lenta, 1 vez a cada 4 semanas.
- Tratamento: 4 mg/kg/dia, por infusão intravenosa lenta ou por via intramuscular, a cada 24 horas, durante no mínimo 14 dias.
- Coinfectados pelo HIV, a dose recomendada é de 4 mg/kg/dia, por infusão intravenosa lenta (60 a 90 minutos), a cada 24 horas, durante 21 dias. A dose pode ser reduzida para 3 mg/kg/dia, devido a sua toxicidade.

Leishmaníase visceral (não responsivo ou intolerante aos componentes antimoniais pentavalentes)

- 2 a 4 mg/kg, por infusão intravenosa ou via intramuscular, 3 vezes por semana, durante 5 a 25 semanas ou mais, até que duas culturas coletadas com intervalo de 14 dias dêem negativo.

Leishmaníase cutânea (L. aethiopica, L. guyanensis)

- 3 a 4 mg/kg, por infusão intravenosa ou por via intramuscular, 1 ou 2 vezes por semana, até que a lesão não esteja mais visível.

Leishmaníase cutânea difusa (L. aethiopica)

- 3 a 4 mg/kg, por infusão intravenosa ou por via intramuscular, 1 vez por semana, manter pelo menos durante 4 meses após não serem mais detectados parasitas na lesão de pele. São frequentes recidivas durante os primeiros meses até que a imunidade esteja estabelecida.

Leishmaníase mucocutânea (L. braziliensis, L. aethiopica)

- 4 mg/kg, por infusão intravenosa ou por via intramuscular, 3 vezes por semana, durante 5 a 25 semanas até que a lesão não seja mais visível.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção: baixa pelo trato gastrointestinal; deve ser administrado por via parenteral ou por inalação.
- Início do efeito: 1 a 7 dias.
- Pico de concentração plasmática: 1 hora (intravenosa e intramuscular)
- Ampla distribuição pelos tecidos, como fígado, rins, glândulas adrenais e baços. A distribuição pelo pulmão é relativamente pobre após administração intravenosa.
- Tempo de meia-vida: 6,5 horas (intramuscular), 9,36 horas (intravenosa) ou 12,5 dias, após várias doses intravenosas.
- Excreção: lenta, podendo se acumular nos rins e fígado.
- Aparentemente a diálise peritoneal e a hemodiálise não reduzem significativamente a concentração plasmática do fármaco.

Efeitos adversos ^{1-4, 23}

Mais comuns:

- Garganta inflamada.
- Febre.
- Sinais de diabetes melito, hiperglicemia ou hipoglicemia.
- Hipotensão aguda.
- Exantema
- Disfunção hepática
- Nefrotoxicidade, oligúria
- Perda de apetite, náusea

Menos comuns:

- Arritmias cardíacas, bradicardia e hipotensão.
- Diarreia e vômito, alterações do paladar.

- Azotemia, anemia, anemia hemolítica, hipocalcemia, hipomagnesia, hiperpotassemia, trombocitopenia, leucopenia.
- Tontura, síncope.
- Dor ou rubor no lugar da injeção, necrólise tecidual, Síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea, necrólise epidérmica tóxica.
- Pancreatite aguda.
- Falência renal aguda.
- Hipoglicemia (grave). Sinais de diabetes melito, hiperglicemia ou hipoglicemia podem ocorrer após meses do término da farmacoterapia.
- Parestesia e dormência perioral

Interações de medicamentos ³

- Bepridil, cisaprida, esparfloxacino, grepafloxacino, mesoridazina, pimozida, tioridazina, ziprasidona: aumento do risco de cardiotoxicidade como aumento do intervalo QT, *torsades de pointes* e parada cardíaca. Contraindicado o uso concomitante.
- Foscarnete e gemifloxacino: pode haver aumento do risco de cardiotoxicidade, como aumento do intervalo QT, *torsades de pointes* e parada cardíaca. Com foscarnete ainda pode ocorrer hipocalcemia. O uso concomitante com isetionato de pentamidina não é recomendado.

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 23}

- Monitorar a pressão arterial durante o tratamento e manter o paciente deitado durante a administração do medicamento, em função do potencial de ocorrência de hipotensão grave.
- Pode ocorrer gosto metálico desagradável com a administração do fármaco, porém o mesmo já é esperado e não requer atenção especial.
- Injeções intramusculares em crianças devem ser profundas e preferentemente nas nádegas.

Aspectos farmacêuticos ^{1-4, 23}

- Armazenar o pó para solução injetável entre 15 a 30 °C, proteger da luz e calor.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- De acordo com as instruções do produtor, o isetionato de pentamidina é tóxico, sendo então, necessário o uso de equipamentos de proteção individual durante o manuseio e administração.
- Reconstituir o pó com 3 a 5 mL de água para injeção ou glicose 5%. A solução reconstituída é estável sob temperaturas superiores à 24 °C. estas soluções não devem ser refrigeradas em decorrência do risco de cristalização.
- Para a diluição de preparações para uso intravenoso intermitente deve-se adicionar de 50 a 250 mL de glicose a 5%. A solução diluída deve ser administrada por um período mínimo de 60 minutos. E a administração deve ser feita entre 60 a 120 minutos após a preparação da diluição.
- No caso de preparações para soluções para administração por via intramuscular diluir o pó em 3 mL de água estéril para injeção.
- Incompatível com cefalosporinas em misturas intravenosas.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por esta razão é necessário uma pesquisa específica quanto a este aspecto ao avaliar a terapia com este fármaco.

ISOFLURANO

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: seção 1.1.1

Apresentação

- Líquido volátil

Indicação

- Anestesia geral (uso restrito a cirurgias cardíológicas e neurológicas).

Contraindicações²⁻⁴

- Hipersensibilidade ao isoflurano ou a outro agente halogenado.
- Hipertermia maligna (suspeita ou conhecimento de susceptibilidade genética).

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos (são mais Susceptíveis à hipotensão e à depressão circulatória por indução anestésica).
 - pacientes pediátricos com doença neuromuscular (risco de hiperpotassemia que pode resultar em arritmias; o risco é aumentado com a coadministração de succinilcolina).
 - crianças com idade inferior a 2 anos (a segurança não está estabelecida).
 - doença arterial coronariana (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).
 - doses elevadas (maior risco de hipotensão, depressão respiratória e aumento da pressão do fluido cerebrospinal).
 - lactação.
- Pode reagir com absorventes de dióxido de carbono (CO₂), produzindo monóxido de carbono que pode resultar em níveis elevados de carboxihemoglobina em alguns pacientes.
- Há risco de depressão respiratória neonatal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{2,3}

Adultos e crianças

- Indução da anestesia: aumentar gradualmente a partir de 0,5% para 3% em oxigênio ou óxido nitroso-oxigênio,
- Manutenção da anestesia: de 1% a 2,5% em oxigênio com óxido nitroso, e quantidade adicional pode ser necessária (0,5% a 1%) se for utilizado apenas oxigênio.
- **Nota:** usar vaporizador calibrado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Início da ação ocorre entre 7 e 10 minutos.
- Ocorre mínima biotransformação.

Efeitos adversos²⁻⁴

- Tremor, febre, delírio pós-anestesia, hipertermia maligna.
- Depressão respiratória.
- Náusea, vômito.
- Diminuição da função hepática.
- Hipotensão, arritmia, enfarte do miocárdio.
- Sonolência, tontura, fraqueza, cefaleia.

Interações de medicamentos^{3,5}

- Bepridil, cisaprida, mesoridazina, pimozida, terfenadina, tioridazina, ziprazidona: aumento do risco de cardiotoxicidade. O uso concomitante é contraindicado.

- Bloqueadores neuromusculares (atracúrio, cisatracúrio, doxacurônio, pancurônio, tubocurarina e vecurônio) têm seu efeito e duração de ação potencializados. Pode resultar em depressão respiratória. A dose de relaxante muscular deve ser reduzida caso a coadministração seja necessária. Em procedimentos longos a dose e a frequência da infusão devem ser reduzidas.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): pode resultar em colapso cardiovascular. O uso de erva-de-são-joão deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.
- Labetalol pode ocasionar hipotensão. A função cardíaca deve ser monitorada, particularmente em pacientes com disfunção cardíaca pré-existente.

Orientação aos pacientes ⁹

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

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar sob temperatura ambiente, entre 15 e 30°C.
- A embalagem deve ser hermeticamente fechada e de material resistente à luz.

ISONIAZIDA + RIFAMPICINA

Maria Inês de Toledo e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: item 5.2.2

Apresentações

- Comprimido 75 mg + 150 mg.
- Cápsula 100 mg + 150 mg.
- Cápsula 200 mg + 300 mg.

Indicações ^{1, 2, 48}

- Tratamento de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo meningoencefalite em pacientes infectados pelo HIV.
- Tratamento de tuberculose quando há intolerância a pirazinamida ou ao cloridrato de etambutol

Contraindicações ¹⁻³

- Doença hepática aguda.
- História de hepatite associada ao uso de isoniazida.
- Hipersensibilidade a isoniazida ou a rifampicina.
- Crianças com menos de 20 kg (pela impossibilidade de ajuste de doses).
- Icterícia.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - alcoolismo crônico, porfiria, infecções por meningococos (só em portadores sãos).
 - idosos.
- Ficar atento 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.
- Diminui a efetividade dos contraceptivos orais.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ⁴⁸

Adultos e crianças

Tratamento da tuberculose pulmonar e extrapulmonar incluindo pacientes infectados pelo HIV (fase de manutenção)

- 20 a 35 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses após a fase intensiva.
- 36 a 50 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg) + 1 cápsula (100 mg + 150 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses após a fase intensiva.
- acima de 50 kg: 2 cápsulas (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses após a fase intensiva.

Tratamento da tuberculose meningoencefálica (fase de manutenção)

- 20 a 35 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 7 meses após a fase intensiva.
- 36 a 50 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg) + 1 cápsula (100 mg + 150 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 7 meses após a fase intensiva.
- acima de 50 kg: 2 cápsulas (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 7 meses após a fase intensiva.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a pirazinamida

- 20 a 35 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, associado a cloridrato de etambutol, seguido de 1 cápsula (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 7 meses.
- 36 a 50 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg) + 1 cápsula (100 mg + 150 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, associado a cloridrato de etambutol, seguido de 1 cápsula (200 mg + 300 mg) + 1 cápsula (100 mg + 150 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 7 meses.
- acima de 50 kg: 2 cápsulas (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, associado a cloridrato de etambutol, seguido de 2 cápsulas (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 7 meses.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância ao cloridrato de etambutol

- 20 a 35 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, associado a pirazinamida, seguido de 1 cápsula (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses.
- 36 a 50 kg: 1 cápsula (200 mg + 300 mg) + 1 cápsula (100 mg + 150 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, associado a pirazinamida, seguido de 1 cápsula (200 mg + 300 mg) + 1 cápsula (100 mg + 150 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses.
- acima de 50 kg: 2 cápsulas (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, associado a pirazinamida, seguido de 2 cápsulas (200 mg + 300 mg), por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses.

Notas:

- Ver esquema da fase intensiva (2 meses iniciais), na monografia da associação rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol, na página 928.
- Em crianças com menos de 20 kg, o tratamento deve ser feito com os fármacos isoniazida (comprimido 100 mg), rifampicina (suspensão oral 20 mg/mL) e pirazinamida (solução oral 30 mg/mL). Vide monografias específicas (página 792, página 924, página 904, respectivamente).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes

- Ver as monografias dos fármacos isolados.

Efeitos adversos²⁻⁴

- Náusea, vômito, diarreia, anorexia e hemorragias gastrintestinais.
- Urticária, prurido, lesões maculopapulares, lesões acneiformes, exantema e síndrome de Stevens-Johnson.
- Hiperglicemia.

- Leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia e anemia hemolítica, aplasia medular.
- Cefaleia, 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 de medicamentos

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

Orientações aos pacientes¹⁻³

- Orientar para ingerir o medicamento com estômago vazio, isto é, 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.
- Orientar que a utilização do medicamento pode ser longa e que o paciente não deve interromper o uso sem contatar o médico.
- Orientar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.
- Atentar para os sintomas prodrômicos de hepatite associada ao fármaco: fadiga, anorexia, mal-estar, náusea e vômito.
- Mulheres em uso de contraceptivos orais devem substituí-los ou utilizar métodos contraceptivos adicionais.
- Orientar para notificar caso haja suspeita de gravidez e em período de lactação.
- Evitar usar lentes de contato durante o tratamento com rifampicina.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar à temperatura de 25 °C, protegido de calor, umidade e ao abrigo de luz.

ATENÇÃO: como sinonímia para a associação isoniazida + rifampicina (nomes correspondentes a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura RH, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

ISONIAZIDA

Maria Inês de Toledo e Silvio Barberato Filho

Na Rename 2010: item 5.2.2

Apresentação

- Comprimido 100 mg.

Indicações^{1, 48, 93}

- Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, em qualquer das formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo meningoencefalite e pacientes infectados pelo HIV.
- Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina.
- Profilaxia de tuberculose.

Contraindicações¹⁻³

- Doença hepática aguda.
- Hepatite associada ao uso prévio de isoniazida.
- Hipersensibilidade a isoniazida ou a algum componente da fórmula.

Precauções^{1, 2, 6}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).

- insuficiência hepática (monitorar função hepática).
- desnutrição, diabetes melito, porfiria, dependência crônica de álcool.
- infecção por HIV (aumenta o risco de neurite).
- epilepsia, história de psicose.
- acetiladores lentos (aumenta risco de efeitos adversos).
- aparecimento de neurite periférica (previne-se com suplementação de piridoxina).
- sintomas prodrômicos de hepatite associada ao fármaco (fadiga, anorexia, mal-estar, náusea e vômito).
- Insuficiência renal e hepática: ver monografia isoniazida + rifampicina.
- Lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{48, 93}

Crianças

Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, em qualquer das formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo pacientes infectados pelo HIV

- 10 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e pirazinamida, seguido de 10 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses, combinada a rifampicina.

Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, com tuberculose meningoencefálica

- 20 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e pirazinamida, seguido de 10 mg/kg a 20 mg/kg, durante 7 meses, combinada a rifampicina.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina

- 20 a 35 kg: 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a pirazinamida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 meses, combinada a cloridrato de etambutol.
- 36 a 50 kg: 200 mg a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a pirazinamida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 200 mg a 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 meses, combinada a cloridrato de etambutol.
- Acima de 50 kg: 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a pirazinamida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 meses, combinada a cloridrato de etambutol.

Profilaxia de tuberculose

- 5 a 10 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 6 meses. Dose máxima diária: 300 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Meia-vida: 2,3 a 3,5 horas (acetiladores lentos), 0,7 a 2 horas (acetiladores rápidos) e 8 a 17 horas em pacientes com insuficiência renal (estágio final).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: urina (75% a 95%) e fezes.

Efeitos adversos ^{1, 3}

- Náusea, vômito, diarreia e dores abdominais, xerostomia.
- Reações de hipersensibilidade, urticária, febre, exantema, 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 (especialmente em maiores de 35 anos e usuários de álcool).
- Síndrome eritematosa tipo lúpus, pelagra, hiper-reflexia, dificuldade de micção, hiperglicemia e ginecomastia.

Interações de medicamentos³

- Ácido paraminossalicílico: o uso concomitante pode reduzir a acetilação da isoniazida, resultando em aumento da concentração plasmática deste fármaco na forma ativa. Monitorar os pacientes para os sintomas tóxicos da isoniazida.
- Carbamazepina, fenitoína e fosfenitoína: podem apresentar aumento de suas concentrações plasmáticas, resultando em toxicidade (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, coma). Monitorar efeitos tóxicos e ajustar a dose de acordo com a concentração plasmática.
- Cetoconazol: pode ocorrer aumento ou diminuição dos níveis de cetoconazol. Se necessário, ajustar a dose deste.
- Diazepam: aumentam o risco de toxicidade do benzodiazepínico (sedação, depressão respiratória). Monitorar sinais de toxicidade. A redução da dose pode ser necessária.
- Dissulfiram: pode provocar alterações de comportamento, coordenação e humor. Considerar redução de dose ou interrupção do tratamento com dissulfiram.
- Enflurano: diminui a eficácia do anestésico. Monitorar a redução do efeito do enflurano.
- Etionamida: pode ocorrer neurite, hepatotoxicidade e encefalopatia. Se possível, evitar o uso concomitante em pacientes com histórico ou predisposição a neuropatias periféricas e problemas hepáticos. Monitorar a função hepática regularmente. Monitorar pacientes diabéticos.
- Itraconazol: perda da eficácia do itraconazol. Não administrar concomitantemente.
- Levodopa: pode ocorrer piora dos sintomas da doença de Parkinson. Ajustar a dose de levodopa.
- Meperidina: pode ocorrer depressão do sistema nervoso central e hipotensão. Evitar o uso concomitante. Monitorar os efeitos tóxicos.
- Paracetamol: aumento do risco de hepatotoxicidade. Restringir o consumo de paracetamol em pacientes usuários de isoniazida.
- Rifampicina: aumento do risco de hepatotoxicidade. Monitorar a função hepática e os sintomas de toxicidade hepática, especialmente em crianças e adultos com fatores de risco.
- Varfarina: aumenta o risco de sangramento. Monitorar cuidadosamente o tempo de protrombina ao introduzir ou descontinuar a isoniazida, bem como durante o tratamento. Se necessário, ajustar dose do anticoagulante.

Orientações aos pacientes³

- Orientar para ingerir o medicamento com estômago vazio ou 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. Alimentos reduzem a absorção, mas pode ser usado com alimento em caso de desconforto gástrico.
- Alertar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento.
- Orientar que a utilização do medicamento pode ser longa e que o paciente não deve interromper o uso sem contatar o médico.

Aspectos farmacêuticos³

- Manter à temperatura ambiente, de 15 a 30 °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. Como sinonímia para isoniazida (nome correspondente a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura H, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

ISOSSORBIDA (ver DINTRATO DE ISOSSORBIDA E MONONITRATO DE ISOSSORBIDA)

ITRACONAZOL

Mirian Parente Monteiro

Na Renome 2010: item 5.3.1

Apresentações

- Cápsula 100 mg.
- Solução oral 10 mg/mL.

Indicações ^{2,8}

- Uso restrito para tratamento de formas leves e moderadas de:
 - Esporotricose
 - Histoplasmose pulmonar e disseminada
 - Paracoccidioidomicose (blastomicose) pulmonar e extrapulmonar.
- Uso restrito para prevenção secundária após a terapêutica de indução nas formas graves de esporotricose e histoplasmose.

Contraindicações ^{2-5, 8}

- Hipersensibilidade ao itraconazol.
- Uso concomitante com fármacos biotransformados pelo citocromo CYP3A4, tais como os inibidores da HMGCoA redutase (lovastatina, sinvastatina), ergotamina e análogos (di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina e metilergometrina), midazolam, triazolam e quinidina (ver Interações de medicamentos).
- Insuficiência cardíaca congestiva ou história desta doença.
- Mulheres grávidas ou que planejam engravidar. Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Precauções ^{2-5, 8, 11}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - acloridria ou hipocloridria, incluindo pacientes com Aids e neutropenia (a absorção do itraconazol em cápsulas pode ser reduzida, comprometendo a resposta clínica; nesses casos, pode-se aumentar a dose do fármaco ou melhorar sua absorção administrando-o com uma bebida ácida, como refrigerante de cola).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - fator de risco para insuficiência cardíaca congestiva, como doença cardíaca valvar e isquêmica, doença pulmonar grave, insuficiência renal e outros transtornos edematosos.
 - lactação (ver Apêndice B).
 - insuficiência hepática, enzimas hepáticas séricas aumentadas ou história de toxicidade hepática por outros fármacos (avaliar relação benefício/risco).
 - indivíduos com menos de 18 anos de idade (segurança e eficácia não foram estabelecidas).

- idosos (embora não haja limitação específica, os idosos são mais propensos a ter perda auditiva temporária ou permanente).
- o tratamento deverá ser continuado por semanas ou meses até parâmetros clínicos e testes laboratoriais indicarem que a atividade da infecção fúngica foi controlada.

Esquemas de administração ^{2-4, 11, 33}

- A dose de Itraconazol e a duração de tratamento deverão ser baseadas no local de infecção e na resposta individual à terapia.
- Doses acima de 200 mg/dia devem ser divididas a cada 12 horas.

Crianças

- A segurança e eficácia do itraconazol não foram estabelecidas. De qualquer forma, um pequeno número de pacientes entre 3 e 16 anos tem sido tratado com itraconazol cápsulas (100 mg/dia) e pacientes de 6 meses a 12 anos com solução oral (5 mg/kg/dia) para infecções fúngicas sistêmicas e não tem sido relatados efeitos adversos mais sérios.

Histoplasmose disseminada

- 5 a 10 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas, durante 3 meses. Dose máxima: 400 mg/dia. Após iniciar tratamento com Anfotericina B.

Paracoccidioidomicose (blastomicose)

- 5 a 10 mg/kg/dia, por via oral, durante 6 a 12 meses. Dose máxima: 400 mg/dia. Dose acima 200 mg dividir em 2 doses/dia.

Outras indicações

- 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 semanas.

Adultos

Esporotricose

- Linfocutânea ou cutânea: 100 a 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 3 a 6 meses.
- Osteoarticular ou pulmonar: 200 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante até 24 meses.

Histoplasmose disseminada

- 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, aumentando a dose em 100 mg se necessário até dose máxima de 400 mg/dia. Dose acima 200 mg/dia dividir a cada 12 horas. A duração do tratamento pode variar de 1 dia a mais de 6 meses.

Paracoccidioidomicose (blastomicose)

- 200 mg, por via oral, a cada 24 horas, aumentando a dose em 100 mg se necessário até dose máxima de 400 mg/dia. Dose acima 200 mg/dia dividir a cada 12 horas. A duração do tratamento pode variar de 1 dia a mais de 6 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3,4}

- A presença de alimento aumenta a absorção do medicamento em cápsula, porém diminui quando em solução oral. Em pacientes com hipocloridria (HIV positivos), há redução da absorção.
- Tempo para pico de concentração: 1,5 a 5 horas; o estado estacionário é alcançado após 15 dias de dose diária.
- Meia-vida de eliminação: 21 horas (após dose única de 100 mg), 35 h a 64 h no estado estacionário (200 mg/dia por 15 dias)
- Distribuição ampla no organismo, mas apenas uma pequena quantidade se distribui para o fluido cérebro espinhal.
- Metabolismo: hepático (citocromo P450 isoenzima CYP3A4, principal metabólito itraconazol hidróxido com atividade antifúngica comparável à do itraconazol)
- Excreção: renal (40% como metabólitos) e fecal (3% a 18% na forma inalterada).

- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos^{3, 4}

- Náusea (11%), vômito (5%), dor abdominal (2%), diarreia (3%), anorexia (1%), dispepsia, obstipação, xerostomia, perda de apetite, aumento da sede.
- Edema de membros inferiores (4%), edema pulmonar.
- Hipertensão (3%).
- Convulsões, cefaleia (4%), tontura (2%), cansaço ou fraqueza, mudanças de humor.
- Exantema (9%); prurido (3%), síndrome de Stevens-Johnson, alopecia, urticária, angioedema.
- Diminuição da libido (1%).
- Distúrbios neutropênicos, hipertrigliceridemia, hipopotassemia (2%).
- Insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca.
- Hepatotoxicidade, aumento de transaminases (em pacientes com hepatite e icterícia colestática, especialmente com mais de 1 mês de tratamento)
- Diminuição do volume urinário.
- Febre
- Dores musculares ou cólicas, dormência ou formigamento nas mãos, pés ou lábios.

Interações de medicamentos³

- Ergotamina e análogos: risco aumentado de ergotismo (náusea, vômitos, isquemia vasoespástica). O uso concomitante com itraconazol é contraindicado.
- Alfentanila: metabolismo decrescido da alfentanila administrada por via intravenosa e aumento de seus efeitos.
- Alfuzosina: metabolismo reduzido devido à inibição do citocromo P450 levando a um aumento da exposição à alfuzosina. O uso concomitante é contraindicado.
- Alprazolam: aumento das concentrações séricas e toxicidade potencial do alprazolam (sedação excessiva e efeitos hipnóticos prolongados). A administração concomitante é contraindicada.
- Anlodipino, isradipino, felodipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino: pode haver aumento das concentrações séricas dos antagonistas de canais de cálcio.
- Anticoagulantes orais: aumento do risco de sangramento.
- Aprepitanto: aumento nas concentrações plasmáticas de aprepitanto, devido à inibição do citocromo P450. O uso concomitante de itraconazol com aprepitanto deve ser feito com cautela.
- Bexaroteno: aumento da exposição ao bexaroteno.
- Budesonida: o uso concomitante com itraconazol pode aumentar significativamente os níveis plasmáticos de budesonida.
- Buspirona: aumento das concentrações plasmáticas de buspirona; aumento dos efeitos colaterais da buspirona (psicomotricidade, sedação).
- Bussulfano: risco aumentado de toxicidade do bussulfano (mielossupressão, cistite hemorrágica, neurotoxicidade).
- Ciclosporina: risco aumentado de toxicidade da ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia) por inibição do metabolismo, que parece ser maximamente inibido por volta do 4º dia de administração concomitante com itraconazol. Monitorar os níveis de ciclosporina e a função renal e ajustar a dose de ciclosporina conforme necessário (níveis de dose terapêutica usual 50 a 150 microgramas/L). A redução da dose da ciclosporina em 50% tem sido sugerida para pacientes recebendo itraconazol, embora exista uma grande variabilidade interindividual no grau de interação do fármaco.

- Claritromicina: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* e parada cardíaca).
- Colchicina: aumento da concentração plasmática de colchicina e risco de toxicidade. A administração concomitante de colchicina e itraconazol em pacientes com insuficiência renal ou hepática é contraindicada. Nos pacientes com função renal ou hepática normal, considerar uma redução da dose ou interrupção da colchicina se o uso de itraconazol concomitante for necessário.
- Conivaptana: exposição aumentada a conivaptana. O uso concomitante é contraindicado.
- Corticosteroides: aumento das concentrações plasmáticas de corticosteroides e um aumento do risco de efeitos colaterais (miopatia, intolerância à glicose, síndrome de Cushing).
- Digoxina: um aumento do risco de toxicidade pela digoxina (náuseas, vômitos, arritmias). Quando o itraconazol e digoxina são administrados concomitantemente, pode ser necessário reduzir a dose de digoxina e seus níveis séricos devem ser monitorados.
- Docetaxel: aumento do risco de toxicidade pelo docetaxel.
- Efavirenz: diminuição das concentrações plasmáticas de itraconazol e de seu metabólito hidroxilado.
- Eplerenona: aumento na concentração plasmática de eplerenona e do seu risco de toxicidade. O uso concomitante de eplerenona e itraconazol é contraindicado. Se for necessário o uso dos dois medicamentos ao mesmo tempo, monitorar os sinais e sintomas de toxicidade da eplerenona, incluindo angina, hiperpotassemia, hipotensão, enfarte do miocárdio, tontura, cefaleia, cansaço, diarreia e elevação das enzimas hepáticas.
- Eritromicina: aumento da concentração plasmática de itraconazol. Monitorar os pacientes para ocorrência de sinais de toxicidade pelo itraconazol.
- Estrogênios conjugados: aumento da concentração plasmática dos estrogênios.
- Everolimo, sirolimo e tacrolimo: aumento do risco de toxicidade pelos imunossupressores. O uso concomitante com itraconazol deve ser feito com cautela. Monitorar a concentração plasmática do imunossupressor, bem como sinais e sintomas de toxicidade. Redução da dose do imunossupressor pode ser necessária.
- Famotidina e ranitidina: perda da eficácia do itraconazol, por reduzir sua absorção.
- Fenitoína e fosfenitoína: risco aumentado de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremores).
- Fenobarbital: pode haver perda da eficácia do itraconazol.
- Fentanila: efeitos opioides prolongados ou aumentados (depressão do sistema nervoso central e depressão respiratória). Monitorar cuidadosamente para toxicidade opioide nos pacientes recebendo concomitantemente fentanila e itraconazol.
- Gefitinibe: aumento na concentração plasmática de gefitinibe, pela inibição do metabolismo do mesmo.
- Indinavir: aumento nas concentrações plasmáticas do indinavir e do itraconazol, podendo aumentar o risco de toxicidade.
- Isoniazida: diminuição da eficácia do itraconazol. A administração concomitante de isoniazida e itraconazol pode resultar em diminuição das concentrações séricas de itraconazol, levando à falha terapêutica. O uso concomitante não é recomendado.
- Loperamida: aumento da concentração plasmática de loperamida.

- Lovastatina, sinvastatina e outros inibidores da HMGCoA redutase (estatinas): aumento no risco de miopatia ou rabdomiólise por aumentar a concentração plasmática da estatina. O uso concomitante de lovastatina com itraconazol é contraindicado. Se a administração de sinvastatina com itraconazol for necessária, monitorar o paciente para sinais e sintomas; monitorar os níveis de creatinina cinase e descontinuar o uso se estes mostram aumento acentuado, ou se houver suspeita ou diagnóstico de miopatia ou rabdomiólise.
- Meloxicam: redução na concentração plasmática de meloxicam.
- Midazolam: aumento da concentração e toxicidade potencial do midazolam (sedação excessiva e efeitos hipnóticos prolongados). A coadministração com itraconazol não é recomendada. Se o uso simultâneo for necessário, considerar a redução da dose do midazolam e monitorar o possível aumento de toxicidade (sedação excessiva, fadiga, ataxia, fala dificultada, reações lentas, e outros prejuízos psicomotores).
- Nevirapina: aumento das concentrações plasmáticas de nevirapina. A coadministração de nevirapina e itraconazol não é recomendada, mas se necessária, deve ser realizada com cuidado e os pacientes deverão ser rigorosamente monitorados em relação aos efeitos adversos da nevirapina.
- Pantoprazol, rabeprazol: diminuição da eficácia do itraconazol.
- Pimozida: risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A administração simultânea com itraconazol é contraindicada.
- Produtos contendo alumínio, cálcio ou magnésio: pode haver redução nas concentrações plasmáticas de itraconazol.
- Quinidina: elevação das concentrações plasmáticas e risco aumentado de toxicidade pela quinidina (arritmias ventriculares, hipotensão, agravamento da insuficiência cardíaca, alterações no eletrocardiograma, incluindo prolongamento do intervalo QT). O uso concomitante de quinidina e itraconazol é contraindicado.
- Repaglinida: aumento na concentração plasmática de repaglinida. O uso concomitante não é recomendado, mas se a combinação é considerada clinicamente necessária, a dose de repaglinida deve ser reduzida e as concentrações de glicose no sangue cuidadosamente monitoradas.
- Rifabutina: perda na eficácia do itraconazol. A administração concomitante pode resultar em diminuições significativas nas concentrações séricas de itraconazol e falha terapêutica, não sendo, portanto, recomendada.
- Rifampicina: diminuição das concentrações séricas do itraconazol e da atividade antifúngica. Monitorar a eficácia antifúngica. Considerar aumento da dose de itraconazol quando usado concomitantemente com rifampicina.
- Risperidona: aumento da concentração de risperidona.
- Ritonavir: aumento na concentração plasmática de itraconazol, podendo resultar em toxicidade pelo mesmo.
- Saquinavir: aumento das concentrações plasmáticas e um aumento do risco de efeitos adversos de ambos os fármacos.
- Sildenafil e vardenafil: risco aumentado de efeitos adversos (cefaleia, rubor, priapismo).
- Telitromicina: aumento na concentração plasmática de telitromicina por inibição do CYP3A4 pelo itraconazol.
- Trazodona: aumento na concentração plasmática de trazodona.
- Triazolam: aumento da concentração e toxicidade potencial pelo triazolam (sedação excessiva e prolongamento dos efeitos hipnóticos). O uso concomitante é contraindicado.

- Trimetrexato: toxicidade aumentada do trimetrexato (supressão da medula óssea, disfunção hepática e renal e ulceração gastrointestinal).
- Verapamil: aumento das concentrações séricas e da toxicidade do verapamil (tonturas, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico).
- Vincristina e outros alcaloides da vinca: risco aumentado de neurotoxicidade e de íleo paralítico. Em caso de uso concomitante, os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de neurotoxicidade, incluindo parestesias, fraqueza muscular e íleo paralítico. A dose do alcaloide da vinca deverá ser ajustada.

Orientações aos pacientes ^{3, 11}

- Alertar para notificar a ocorrência de qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para a ingestão da cápsula com alimento. Alimento rico em gordura facilita a absorção.
- Se estiver usando antiácidos, tomar 1 hora antes ou 2 horas depois de ingerir a cápsula de itraconazol.
- Orientar para a ingestão da solução oral com estômago vazio, para facilitar absorção. Não ingerir solução oral com alimento.
- O tratamento de algumas infecções é demorado, não deixar de usar o medicamento conforme prescrito mesmo que melhore dos sintomas.
- No caso de esquecer de tomar uma dose, tomá-la o mais breve possível. Entretanto, se já for próximo ao horário da próxima dose, deve-se desconsiderar a dose perdida e voltar à programação regular das doses. Não duplicar a dose.
- Suspender o medicamento e consultar o médico imediatamente se apresentar dor no peito, diminuição da diurese, veias do pescoço dilatadas, fadiga extrema, respiração irregular, batimentos cardíacos irregulares, falta de ar; inchaço do rosto, dedos, pés, ou parte inferior das pernas; sensação de aperto no peito, respiração perturbada; ganho de peso, ou chiado. Estes podem ser sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.
- Perda temporária ou permanente da audição pode ocorrer enquanto se usa esse medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- A cápsula deve ser mantida ao abrigo de luz e umidade e a temperatura ambiente, de 15 a 25°C.
- A solução oral deve ser armazenada sob temperatura abaixo de 25°C. Não congelar.
- Cápsulas de itraconazol e solução oral de itraconazol não são bioequivalentes; estas apresentações não devem ser intercambiadas. Fazer o ajuste de dose.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número muito elevado de interações de medicamentos (especialmente com fármacos metabolizados pela CYP3A4), sendo necessária uma pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar o itraconazol ou outros medicamentos no esquema do paciente.

IVERMECTINA

César Augusto Braum

Na Rename 2010: itens 5.6.1

Apresentação

- Comprimidos de 6 mg.

Indicações 1-4, 8, 14

- Infecções helmínticas causadas por nematódios:
- *Onchocerca volvulus*
- Filariase linfática (*Wuchereria bancrofti*)
- *Strongyloides stercoralis*
- *Larva migrans* cutânea
- Pediculose (*Pediculus humanus capitis* e *pubis*).
- Escabiose (*Sarcoptes scabiei*).

Contraindicações 1, 3, 4, 8, 14

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Dano na barreira hematoencefálica, pois a ivermectina pode interagir com os receptores do GABA.
- Gravidez. Fator de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Precauções 1, 3, 4, 8, 14

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças pesando menos de 15 kg (segurança não definida).
 - lactação (ver Apêndice B).
- O uso de anti-histamínicos ou corticosteroides reduz as reações alérgicas ocasionadas pela desintegração das microfilárias.
- O tratamento com ivermectina para infecções causadas por *Onchocerca volvulus* pode causar danos sistêmicos (reação de Mazzotti) e reações oftálmicas.

Esquemas de administração 1-4, 8, 14

Adultos e maiores de 5 anos (acima de 15 kg)

Tratamento de oncocercose (medicamento de escolha)

- 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

- 150 microgramas/kg, por via oral, em dose única, A dose pode ser repetida a cada 6 ou 12 meses.

Tratamento de filariase linfática

- 150 a 400 microgramas/kg, por via oral, em dose única.

Programa de controle de filariase

- 200 microgramas/kg, por via oral, em conjunto com 400 mg de albendazol, por via oral, em dose única anual.

Tratamento de estrogiloidíase

- 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única ou durante 2 dias. Caso após 3 meses de tratamento ainda existir evidências de larvas, repetir o tratamento. Doses adicionais não são necessárias, exceto em pacientes imunodeprimidos, nos quais a terapia pode ser repetida após duas semanas.

Larva migrans cutânea

- 150 a 200 microgramas/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 1 a 2 dias.

Pediculose capitis

- 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

- 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

- 200 microgramas/kg, por via oral, em dose única ou 250 a 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 ^{3, 4, 8, 14}

- Absorção oral rápida.
- Tempo para pico de concentração plasmática: 4 horas.
- Meia-vida: 18 a 35 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fezes (durante mais de 12 dias) e urina (menos de 1%).

Efeitos adversos ^{1, 4, 8, 14}

- Diarreia, náusea, vômito, dor abdominal.
- Elevação sérica das enzimas hepáticas.
- Eosinofilia, 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.
- Cefaleia, tontura, desmaios, insônia, tremores, sonolência.

Interações de medicamentos ³

- Varfarina: pode resultar em aumento dos valores do RNI. Monitorar cuidadosamente RNI para evitar sangramento.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4, 14}

- Orientar para ingerir o medicamento com 250 mL de água e com o estômago vazio. Ingestão com alimento pode aumentar consideravelmente a biodisponibilidade da ivermectina.
- Orientar para notificar se houver suspeita de gravidez e a ocorrência de amamentação natural.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8}

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, ao abrigo de luz e umidade.

LACTULOSE

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: seção 16.6**Apresentação**

- Xarope 667 mg/mL

Indicação ^{2-4, 8, 17}

- Agente coadjuvante em prevenção e tratamento de encefalopatia porto-sistêmica, incluindo pré-coma e coma hepáticos.

Contraindicações ^{2-4, 8, 17}

- Hipersensibilidade à lactulose.
- Galactosemia.
- Pacientes em dieta com restrição de galactose.
- Obstrução intestinal.

Precauções ^{2-4, 8, 17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diabetes melito e intolerância à lactose.
 - diarreia após a dose inicial (reduzir a dose imediatamente e descontinuar se a diarreia persistir).
 - uso por mais de 6 meses ou em pacientes predispostos a anormalidades eletrolíticas, como idosos (monitorar as concentrações séricas de eletrólitos).
 - uso concomitante com anti-infecciosos orais (monitorar para possível inadequação da resposta à lactulose).
 - lactação.

- crianças (não há dados sobre eficácia e segurança para profilaxia e tratamento de encefalopatia hepática).
- uso concomitante com outros laxativos (não associar, pois a evacuação com fezes moles resultante pode falsamente sugerir a obtenção da dose adequada de lactulose).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{2-4, 8, 17}

Adultos

Prevenção e tratamento de encefalopatia hepática

- Dose inicial de 20 a 30 g (30 a 45 mL), por via oral, a cada 6 ou 8 horas, ajustar a dose a cada 1 ou 2 dias para produzir 2 a 3 evacuações com fezes moles por dia. Dose usual: 60 a 100 g/dia (90 a 150 mL/dia). No manejo de episódios agudos, 20 a 30 g, a cada 1 a 2 horas para induzir rápida diarreia.

Administração

- Diluir em água, usualmente 60 a 120 mL, para administração por sonda gástrica.
- Quando usado via retal durante os estágios de pré-coma ou coma hepáticos, diluir 200 g (300 mL) com 700 mL de água ou cloreto de sódio 0,9%. A solução diluída deve ser administrada por meio de sonda retal e retida por 30 a 60 minutos, a cada 4 a 6 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2-4, 8, 17}

- Pouco absorvido (menos que 3% da dose).
- Tempo para início de ação: 24-48 horas.
- Lactulose não absorvida é metabolizada pelas bactérias do cólon, formando ácido lático e ácido acético.
- Lactulose absorvida não é metabolizada e é excretada inalterada na urina em até 24 horas.

Efeitos adversos ^{2, 3}

- Comuns: flatulência, diarreia (dose alta), desconforto abdominal, náusea, vômito e câibras.
- Graves: hipernatremia e hipopotassemia.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Anticoagulantes cumarínicos orais têm seu efeito aumentado. Monitorar o tempo de protrombina e, se necessário, ajustar a dose do anticoagulante.

Orientações aos pacientes ^{2-4, 8, 17}

- Orientar que a solução pode ser misturada com suco de fruta, água, leite ou alimentos para melhorar o sabor.
- 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.
- Informar que pode ser necessário aguardar de 1 a 3 dias para obtenção de melhora clínica.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 17}

- Conservar sob temperatura ambiente (15 a 30° C) para reduzir a viscosidade. Proteger do congelamento.
- Descartar a solução se estiver opaca ou muito escura.

LAMIVUDINA

Julia Salvan da Rosa

Na Rename 2010: item 5.5.2.1

Apresentações

- Comprimido 150 mg
- Solução oral 10 mg/mL

Indicações¹⁻³

- Tratamento de infecção por HIV (em combinação com outros fármacos antirretrovirais)
- Prevenção de transmissão materno-fetal do HIV (em combinação com zidovudina)
- Tratamento de infecção crônica por hepatite B

Contraindicação³

- Hipersensibilidade à lamivudina.

Precauções¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - obesos, com insuficiência hepática (ver Apêndice C) ou fatores de risco para doença hepática, hepatites B ou C.
 - coinfectados com HIV/HCV, recebendo terapia antirretroviral em combinação com interferona 1 alfacon e ribavirina (aumento do risco de hepatotoxicidade).
 - pacientes com hepatite B crônica (pode haver recorrência após suspensão de lamivudina).
 - crianças com história de pancreatite ou fatores de risco para desenvolvimento da doença.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{1-3, 57}**Neonatos***Prevenção de transmissão materno-fetal de HIV*

- Dose de 2 mg/kg (associados a 4 mg/kg de zidovudina), por via oral, a cada 12 horas, durante 7 dias.

Crianças*Tratamento de infecção por HIV*

- De 3 meses a 12 anos: 4 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima: 300 mg/dia.

Tratamento de hepatite B crônica

- De 2 a 11 anos: 3 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia. Dose máxima: 100 mg/dia.

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. Após o parto, lamivudina 150 mg a cada 12 horas durante 7 dias.

Tratamento de hepatite B crônica

- Dose de 100 mg/dia, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Início da resposta: 4 a 8 semanas.
- Meia-vida: 5 a 7 horas, 2 horas (crianças), 2,3 horas (grávidas), 14 horas (neonatos).
- Excreção: renal (70%, em forma inalterada).
- É removida por diálise, porém, não é necessária dose adicional de lamivudina.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Exantema e/ou prurido (10%), alopecia.
- Cefaleia (35%), fadiga (27%), depressão (9%), insônia/distúrbios do sono (11%), tontura (10%) neuropatia (12%).
- Dispepsia (5%), dor abdominal (9%), anorexia (10%), náusea e vômitos (13%), diarreia (18%), pancreatite em adultos (0,3%) e crianças (14% a 18%).
- Lipodistrofia, hiperglicemia, hepatotoxicidade, acidose láctica (com grave hepatomegalia e esteatose).
- Neutropenia, anemia, trombocitopenia.
- Artralgia (5%), mialgia (8%), dor musculoesquelética (12%), rabdomiólise.
- Ototoxicidade.
- Calafrios ou febre (10%)
- Tosse (18%).

Interações de medicamentos ¹⁻⁴

- Interferona 1 alfacon e ribavirina: aumentam o risco de acidose láctica (potencialmente fatal) e descompensação hepática pela lamivudina. Monitorar os pacientes e avaliar a relação risco-benefício. Se for apropriado, descontinuar a lamivudina, ou reduzir/descontinuar a dose da ribavirina e/ou interferona.
- Sulfametoxazol + trimetoprima: aumentam o efeito/toxicidade da lamivudina, podendo intensificar os efeitos adversos. Monitorar os pacientes que usam esta associação. Alterações nas doses destes fármacos não são indicadas.
- Zalcitabina: diminui o efeito da lamivudina. A administração concomitante não é recomendada.

Orientação aos pacientes ³

- Orientar para a possibilidade de administrar o medicamento concomitantemente ou não com alimentos.
- Procurar um serviço de saúde caso tenha dor estomacal repentina, náusea, vômito, febre. Pode ser sinal de pancreatite.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter os comprimidos e solução oral na embalagem original bem fechadas, ao abrigo de ar, luz e umidade e à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.

ATENÇÃO: como sinonímia para lamivudina (nome que corresponde a denominação comum Brasileira) também é empregada a abreviatura 3TC, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

LEUPRORRELINA (ver ACETATO DE LEUPRORRELINA)

LEVODOPA + BENSERAZIDA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2010: item 13.3

Apresentações

- Comprimido 50 mg + 12,5 mg
- Comprimido 100 mg + 25 mg

Indicação ^{2, 3}

- Doença de Parkinson.

Contraindicações ^{2, 3}

- Hipersensibilidade conhecida a levodopa ou benserazida.
- Lesões de pele não diagnosticadas, melanoma maligno ou história prévia desta doença.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Uso concomitante de reserpina e inibidores da monoamina oxidase (inclusive duas semanas antes de iniciar levodopa+benserazida).

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doenças pulmonares.
 - úlcera péptica ativa.
 - doenças graves hepáticas, renais, cardiovasculares e medulares ósseas.
 - diabetes melito, hipertireoidismo, feocromocitoma, osteomalácia.
 - depressão e outras doenças psiquiátricas graves.
 - glaucoma de ângulo aberto.
 - retirada do medicamento (deve ser gradual para reduzir risco de síndrome neuroléptica maligna e rabdomiólise).
 - anestesia com narcóticos (suspender o medicamento pelo menos oito horas antes da anestesia).
 - idosos (introduzir com incrementos graduais das doses).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3}**Adultos***Doença de Parkinson*

- De 100 a 200 mg de levodopa e 25 a 50 mg de benserazida (razão 4:1), por via oral, duas vezes ao dia. A dose diária pode ser aumentada gradualmente com 50 a 100 mg de levodopa e 12,5 a 25 mg de benserazida a cada 3 a 7 dias em 3 a 4 doses divididas. Durante a progressão da doença há necessidade de aumento de dose para manutenção da eficácia clínica; não exceder a dose diária de 800 mg de levodopa e 200 mg de benserazida.

Idosos*Doença de Parkinson*

- Dose inicial de 50 mg de levodopa e 12,5 mg de benserazida, por via oral, uma ou duas vezes ao dia. Aumentar a dose diária em 50 mg de levodopa e 12,5 mg de benserazida a cada 3 a 4 dias, de acordo com a resposta clínica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Absorção: cerca de 60% é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal; alimento reduz em 15% a absorção.
- Pico de resposta clínica ocorre até o final do primeiro mês de tratamento.
- Metabolismo: predominantemente no trato gastrointestinal e em menor extensão pelo fígado.
- Excreção: renal (90%).
- Meia-vida de eliminação da levodopa é de 1,5 a 2 horas, aumentada em 25% nos idosos. A depuração encontra-se reduzida nesta faixa etária.

Efeitos adversos ^{2, 3}

- Arritmias cardíacas e hipotensão ortostática (ocasionais); hipertensão, dor no peito e flebites (menor frequência que os primeiros).
- Prurido e exantema; recorrência primária de melanoma maligno.
- Hiperprolactinemia e aumento de TSH.
- Síndrome neuroléptica maligna tem sido reportada durante a retirada abrupta da levodopa+benserazida.
- Elevação do ácido xanturênico foi observada em indivíduos com deficiência de vitamina B6; Náuseas e vômitos (frequentes, especialmente no início do

tratamento); sialorreia, disfagia, flatulência, anorexia, disgeusia e diarreia (ocasionais); sangramentos gastrintestinais e dispepsia (raros).

- Leucopenia, trombocitopenia, redução do tempo de tromboplastina, anemia hemolítica e não hemolítica (raros).
- Elevações de bilirrubina e fosfatase alcalina.
- Agitação, ansiedade, distúrbios do sono e depressão (frequentes); o uso prolongado pode levar a desorientação, confusão mental, ilusão e discinesia; convulsões podem ocorrer em indivíduos com déficit renal.
- Indução da dopa-descarboxilase ocorre gradualmente entre o terceiro e quarto mês de tratamento com levodopa+benserazida, podendo ser necessária readequação de dose.
- Perda de resposta clínica após vários anos de tratamento, relacionada à progressão da doença.
- Disfunção sexual, retenção e/ou incontinência urinária (raros).

Interações de medicamentos ³

- Bromperidol, droperidol, fenilalanina, fenitoína e fosfenitoína, kava-kava, sais de ferro, tirosina: podem reduzir a efetividade; monitorar eficácia terapêutica da levodopa+benserazida e aumentar a dose desta se necessário.
- Bupropiona e indinavir aumentam os efeitos adversos; monitorar efeitos adversos da associação levodopa + benserazida e reduzir a dose desta se necessário.
- Espiramicina reduz a concentração sérica com perda dos efeitos antiparkinsonianos; ajuste da dose de levodopa+benserazida pode ser necessário.
- Inibidores da MAO e linezolida: o uso concomitante é contraindicado.
- Metoclopramida tem seus efeitos extrapiramidais aumentados; o uso concomitante deve ser evitado.

Orientações aos pacientes ³²

- Orientar para o relato de alergias e uso concomitante de outros medicamentos.
- Orientar para o relato de comorbidades, particularmente diabetes melito, glaucoma, câncer de pele, doenças mentais, doenças dos rins, fígado e pulmão.
- Orientar para tomada do medicamento longe das refeições e, particularmente de alimentos ricos em proteínas; contudo, somente para adaptação ao início do tratamento, pode-se recomendar a tomada com alimentos.
- Recomendar dieta rica em vitamina B6 (bananas, ovos galados, ervilha, carnes, amendoim e cereais integrais).
- Orientar sobre o tempo até que surjam efeitos significativos no controle da doença (cerca de até 30 dias).
- Alertar sobre a necessidade de seguir rigorosamente a dose e os horários de tomada do medicamento; e não interromper abruptamente o seu uso.
- Orientar para o caso de esquecimento da dose, a mesma deverá ser desconsiderada se faltarem duas horas ou menos até a próxima dose, nunca duplicar a dose.
- Orientar para a guarda do medicamento sempre longe do alcance das crianças.
- Orientar os pacientes diabéticos que o medicamento interfere no resultado dos testes de glicose e corpos cetônicos na urina.
- Orientar que o medicamento diminui os reflexos e que ao executar atividades como dirigir ou operar máquinas perigosas poderá expor a riscos de acidentes.
- Orientar que o uso do medicamento poderá dar tonalidade escura à saliva, urina e suor; sabor amargo e sensação de queimação na língua poderão estar presentes.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar o medicamento sob temperatura de 15 °C e 30 °C, em embalagens bem fechadas, protegido da luz, calor e umidade. Não colocar em geladeira ou no congelador.

ATENÇÃO: no início do tratamento pode ocorrer sedação excessiva e sono de início súbito; alertar o paciente para execução de atividades que requerem atenção e reflexos rápidos, como dirigir e/ou operar máquinas perigosas.

LEVODOPA + CARBIDOPA

Jose Gilberto Pereira

Na Rename 2010: item 13.3**Apresentações**

- comprimido 250 mg + 25 mg
- comprimido 100 mg + 25 mg
- comprimido 100 mg + 10 mg

Indicações ^{2, 3}

- Doença de Parkinson.
- Outras formas de parkinsonismo não induzidas por fármacos.

Contraindicações ^{2, 3}

- Hipersensibilidade conhecida a levodopa ou carbidopa.
- Lesões de pele não diagnosticadas, melanoma maligno ou história prévia desta doença.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Uso concomitante de reserpina e inibidores da monoamina oxidase (inclusive duas semanas antes de iniciar levodopa + carbidopa).

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doenças pulmonares.
 - úlcera péptica ativa.
 - doenças graves hepáticas, renais e cardiovasculares.
 - diabetes melito, disfunções hormonais hipotalâmicas e hipofisiárias.
 - depressão e outras doenças psiquiátricas graves.
 - glaucoma de ângulo aberto.
 - retirada do medicamento (deve ser gradual para reduzir risco de síndrome neuroléptica maligna e rabdomiólise).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3}**Adultos**

Doença de Parkinson e outras formas de parkinsonismo não induzidas por fármacos

- Inicialmente, levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg, três vezes ao dia, aumentando diariamente em 50 a 100 mg de levodopa + 12,5 a 25 mg de carbidopa, ou em dias alternados de acordo com a resposta clínica, até o máximo de 800 mg de levodopa + 80 a 100 mg de carbidopa diariamente em doses divididas.
- Ou então, iniciar com levodopa 50 a 100 mg + carbidopa 10 a 12,5 mg, três a quatro vezes ao dia, aumentando diariamente em 50 a 100 mg de levodopa + 12,5 a 25 mg de carbidopa, ou em dias alternados de acordo com a resposta clínica, até o máximo de 800 mg de levodopa + 80 a 100 mg de carbidopa diariamente em doses divididas.

- Ou então, iniciar com levodopa 125 mg + carbidopa 12,5 mg, uma a duas vezes ao dia, aumentando diariamente em 125 mg de levodopa + 12,5 mg de carbidopa, ou em dias alternados de acordo com a resposta clínica.

Nota: dose mínima diária de 70 mg de carbidopa é necessária para a inibição completa da dopa-descarboxilase periférica. A dose de carbidopa deve ser estabelecida de acordo com a presença e intensidade de efeitos adversos como náuseas e vômitos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Absorção: cerca de 90% da levodopa é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal; alimento reduz em 30% a absorção.
- Distribuição: apenas 10% a 20% da levodopa plasmática alcança o líquido cerebroespinal.
- Pico de resposta clínica ocorre até o final de três semanas de tratamento.
- Metabolismo: predominantemente no trato gastrointestinal e em menor extensão pelo fígado; carbidopa reduz o efeito de primeira passagem da levodopa, aumentando a biodisponibilidade desta.
- Excreção: renal (levodopa 70% a 80%, carbidopa 30%).
- Meia-vida de eliminação da levodopa é de 1,5 a 2 horas.

Efeitos adversos ^{2,3}

- Arritmias cardíacas e hipotensão ortostática (ocasionais); hipertensão e enfarte agudo do miocárdio (menos frequentes que os primeiros).
- Exantema, alopecia, alterações na coloração da pele, cabelos e unhas, rápido crescimento das unhas e diminuição da secreção sebácea; recorrência primária de melanoma maligno.
- Angioedema, urticária e prurido (raros).
- Artrite gotosa, ocrinose cartilaginosa, dores nas costas e nos ombros, câibras musculares (raros).
- Hiperprolactinemia e aumento de TSH; hiperuricemia (menos frequente).
- Náuseas e vômitos (frequentemente, especialmente no início do tratamento); sialorreia, disfagia, flatulência, anorexia, disgeusia e diarreia (ocasionais); sangramentos gastrointestinais e dispepsia (raros).
- Leucopenia, trombocitopenia, redução do tempo de tromboplastina, anemia hemolítica e não hemolítica (raros).
- Elevações de aspartato aminotransferase, bilirrubina e fosfatase alcalina.
- Discinesia, incluindo movimentos coreiformes e distonia (efeitos frequentes, 30% a 80%, graves e dependentes da dose); agitação, ansiedade, distúrbios do sono e depressão (frequentemente); o uso prolongado pode levar a desorientação, confusão mental, ilusão e flutuação dos sintomas da doença.
- Síndrome neuroléptica maligna tem sido reportada durante a retirada abrupta da levodopa+carbidopa.
- Visão borrada, diplopia, blefaroespasma e crises oculogiras (raros).
- Perda de resposta clínica após vários anos de tratamento, relacionada à progressão da doença.
- Disfunção sexual, retenção e/ou incontinência urinária (raros).

Interações de medicamentos ³

- Bromperidol, droperidol, fenilalanina, fenitoína e fosfenitoína, kava-kava, sais de ferro, tirosina: podem reduzir a efetividade; monitorar eficácia terapêutica da levodopa + carbidopa e aumentar a dose desta se necessário.
- Bupropiona e indinavir aumentam os efeitos adversos; monitorar efeitos adversos da associação levodopa + carbidopa e reduzir a dose desta se necessário.
- Espiramicina reduz a concentração sérica com perda dos efeitos antiparkinsonianos; ajuste da dose de levodopa + carbidopa pode ser necessário.
- Inibidores da MAO e linezolida: o uso concomitante é contraindicado.

- Metoclopramida tem seus efeitos extrapiramidais aumentados; o uso concomitante deve ser evitado.

Orientações aos pacientes ³²

- Orientar para o relato de alergias e uso concomitante de outros medicamentos.
- Orientar para o relato de comorbidades, particularmente diabetes melito, glaucoma, câncer de pele, doenças mentais, doenças dos rins, fígado e pulmão.
- Orientar para tomada do medicamento longe das refeições e, particularmente de alimentos ricos em proteínas, contudo, somente para adaptação ao início do tratamento, pode-se recomendar a tomada com alimentos.
- Orientar sobre o tempo até que surjam efeitos significativos no controle da doença (cerca de até três semanas).
- Alertar sobre a necessidade de seguir rigorosamente a dose e os horários de tomada do medicamento, e não interromper abruptamente o seu uso.
- Orientar para o caso de esquecimento da dose, a mesma deverá ser desconsiderada se faltarem duas horas ou menos até a próxima dose, nunca duplicar a dose.
- Orientar para manter o medicamento sempre longe do alcance das crianças.
- Orientar os pacientes diabéticos que o medicamento interfere no resultado dos testes de glicose e corpos cetônicos na urina
- Orientar que o medicamento diminui os reflexos e que ao executar atividades como dirigir ou operar máquinas perigosas poderá expor a riscos de acidentes.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar o medicamento sob temperatura de 15 °C e 30 °C, em embalagens bem fechadas, protegido da luz, calor e umidade.
- Solução extemporânea de levodopa+carbidopa pode ser preparada com 10 comprimidos (100/25 mg ou 100/10 mg) e 2 g de ácido ascórbico em pó para 1 litro de água potável, agitar suavemente por 5 minutos e filtrar. A solução permanece estável por 24 horas à temperatura ambiente e por 7 dias sob refrigeração. Descartar a solução se houver descoloração ou escurecimento.

ATENÇÃO: no início do tratamento pode ocorrer sedação excessiva e sono de início súbito; alertar o paciente para execução de atividades que requerem atenção e reflexos rápidos, como dirigir e/ou operar máquinas perigosas.

LEVONORGESTREL (VER TAMBÉM ETINILESTRADIOL + LEVONORGESTREL)

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.4.4

Apresentação

- Comprimido 1,5 mg.

Indicação ¹⁻³

- Contracepção de emergência.

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.
- Sangramento genital de etiologia desconhecida.
- Porfíria.
- Doença arterial grave, distúrbios tromboembólicos

- Gravidez. Fator de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Precauções ^{2, 3, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diabetes.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - ocorrência de vômito em até 2 horas após a administração (a dose poderá ser repetida; se necessário, administrar antiemético).
- Não é recomendado antes da menarca, mas pode ser usado durante o ciclo menstrual.

Esquema de administração ^{1-3, 56, 94, 95}

Adultas e jovens acima de 16 anos

- Dose única de 1,5 mg, por via oral, ingerida preferentemente até 72 horas após relação sexual desprotegida. Eficácia ainda se mantém até 120 horas após o intercuro sexual desprotegido.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 8}

- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: 43 horas.
- Excreção: preponderantemente renal.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, alterações no apetite.
- Cefaleia, vertigens, fadiga.
- Irregularidades menstruais, sensibilidade mamária, cistos ovarianos.

Interações de medicamentos ³

- Fosfenitoína pode induzir o metabolismo de levonorgestrel, com redução da eficácia.
- Tacrina pode ter incidência de efeitos adversos aumentada pelo levonorgestrel. Avaliar redução da dose da tacrina.

Orientações à paciente ³

- Orientar para ingerir no máximo até 72 horas após relação sexual desprotegida, para obter melhor efetividade.
- Orientar para ingerir o comprimido com alimento ou leite para evitar desconforto gástrico.
- Orientar para o caso de ocorrência de vômito em até 2 horas após tomar o comprimido; se ocorrer, repetir a dose.
- Alertar para a possibilidade de atraso ou adiantamento da próxima menstruação. Recomendar uso de um método de barreira até a próxima menstruação.
- Alertar sobre a necessidade de notificar 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.
- Informar que não protege contra infecção por HIV ou qualquer doença sexualmente transmissível e que não é eficaz para interromper gravidez existente.

Aspecto farmacêutico ⁸

- Armazenar sob temperatura ambiente, em recipiente bem fechado.

LEVOTIROXINA SÓDICA

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 18.2

Apresentação

- Comprimidos de 25 microgramas, 50 microgramas e 100 microgramas

Indicações ^{1-4, 8}

- Tratamento de manutenção em hipotireoidismo.
- Supressão da secreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH), em situações específicas, como nos carcinomas diferenciados da tireoide.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Tireotoxicose.
- Hipersensibilidade a hormônios tireoidianos.
- Enfarte do miocárdio recente.
- Angina e hipertensão arterial não tratadas.
- Insuficiência suprarrenal não corrigida.
- Tratamento da obesidade ou emagrecimento.

Precauções ^{1-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doenças cardiovasculares, como hipertensão, insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio (a dose inicial deve ser reduzida à metade e o ajuste deve ser lento e gradativo).
 - pan-hipopituitarismo ou predisposição à insuficiência suprarrenal (iniciar tratamento com corticoides antes de introduzir levotiroxina).
 - hipotireoidismo de longa data.
 - diabetes insipidus ou melito (provável necessidade de aumentar a dose de insulina ou de antidiabéticos orais).
 - idosos (maior sensibilidade aos efeitos dos hormônios tireoidianos; introduzir de forma gradual, em dose 25% mais baixa em relação a adultos jovens).
 - mulheres em pré-menopausa (risco de osteoporose; utilizar a menor dose possível).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 8}**Crianças***Hipotireoidismo*

- Neonatos: dose inicial de 5 a 10 microgramas/kg/dia, via oral. Quando houver risco de falência cardíaca, deve-se considerar o uso de doses abaixo de 25 microgramas/dia.
- Até 12 anos:
- 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.
- O ajuste de 25 microgramas/dia deve ser feito a cada 2 a 4 semanas. Em 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 semelhante à de adultos deve ser empregada a partir do completo crescimento e puberdade.
- Administrar pela manhã, com estômago vazio, ou ao menos 30 minutos antes de uma refeição. Os comprimidos podem ser triturados e suspensos em 10 a 15 mililitros de água. A suspensão deve ser imediatamente ingerida.

Adultos*Hipotireoidismo*

- iniciar com 50 a 100 microgramas ao dia, por via oral, com acréscimo de 25 a 50 microgramas, a cada 3 a 4 semanas, até normalização do metabolismo. Dose de manutenção: 100 a 200 microgramas ao dia.

- Em casos de doença cardíaca, hipotireoidismo grave e pacientes acima de 50 anos, iniciar com 25 microgramas uma vez ao dia, acrescentando 25 microgramas a cada 4 a 6 semanas, até a normalização do metabolismo. Dose de manutenção de 50 a 200 microgramas ao dia.

Supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH)

- 2 a 6 microgramas/kg/dia, via oral, durante 7 a 10 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 17}

- Tempo para pico de efeito sérico: 2 a 4 horas.
- Início da ação: 3 a 5 dias (oral); 6 a 8 horas (intravenosa).
- Pico do efeito: aproximadamente 24 horas (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: 6 a 7 dias (eutiroidismo); hipotireoidismo: 9 a 10 dias; hipertireoidismo: 3 a 4 dias.

Efeitos adversos ^{1-4, 8}

- Sintomas de hipertireoidismo: angina, arritmias cardíacas, palpitações, taquicardia, vômitos, diarreia, tremores, excitabilidade, insônia, cefaleia, rubor facial, sudorese, intolerância ao calor, perda de peso, fraqueza muscular, câibras e febre.
- Menos frequentes: alopecia, alterações no ciclo menstrual, aumento do apetite e irritabilidade.
- Reações de hipersensibilidade: erupção cutânea, prurido e edema.

Observação: Normalmente ocorrem em doses excessivas e regredem após redução da dose ou interrupção temporária do tratamento

Interações de medicamentos ³

- Antiácidos: redução da absorção da levotiroxina.
- Anticoagulantes orais: têm seus efeitos potencializados, aumentando o risco de hemorragias.
- Carbonato de cálcio, colesevelam, colestiramina, ferro: diminuição da absorção da levotiroxina.
- Estrogênios, fenitoína, imatinibe, lopinavir, rifampicina, ritonavir, sinvastatina: diminuição do efeito da levotiroxina e piora do hipotireoidismo.
- Sevelâmer, soja: diminuição da absorção da levotiroxina.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4, 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.
- Informar que pode ser necessário de 6 a 8 semanas para o medicamento começar a fazer efeito. Não interromper o tratamento sem falar com o médico.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8}

- Conservar sob temperatura ambiente, 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, alterada.

LIDOCAÍNA (ver CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA, CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA + GLICOSE E CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA + HEMITARTARATO DE EPINEFRINA)

LÍPIDIOS EM EMULSÃO (CADEIA LONGA E MÉDIA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 10

Apresentações

- Emulsão injetável 100 mg/mL (10%)
- Emulsão injetável 200 mg/mL (20%)

Indicação ³

- Fonte de calorias e de ácidos graxos essenciais em nutrição parenteral total.

Contraindicações ³

- Hiperlipidemia.
- Nefrose lipídica.
- Pancreatite aguda com hiperlipidemia.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - anemia, distúrbios da coagulação, risco de embolia gordurosa, doença pulmonar, pancreatite, hipercolesterolemia, hepatopatias.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - neonatos prematuros ou com baixo peso (risco aumentado de acúmulo de gordura nos pulmões).
- Uso hospitalar e restrito para prescrição apenas por especialista.
- Verificar história 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 ³

Prematuros

- Dose inicial de 0,5 g/kg, por infusão intravenosa, em 24 horas. Dose máxima: 3,0 g/kg/dia, sem exceder a velocidade de 1,0 g/kg em 4 horas.

Crianças

- Dose inicial de 0,01 g/minuto, por infusão intravenosa, durante os primeiros 15 a 30 minutos, aumentando a velocidade de infusão até o limite de 0,1 g/kg/hora. Dose máxima: 3,0 g/kg/dia e 60% do total diário de necessidade calórica.

Adultos

- Dose inicial de 0,1 g/minuto, por infusão intravenosa, durante os primeiros 15 a 30 minutos, aumentando a velocidade de infusão para 0,2 g/minuto. Dose máxima no primeiro dia: 500 mL. Dose máxima em dias subsequentes: 2,5 g/kg/dia e até 60% do total diário de necessidade calórica.

Nota: a infusão deve ser realizada por 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 ³

- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: 30 minutos.

Efeitos adversos ^{3,9}

- Sepses, caracterizada por calafrios, febre e dor de garganta (mais frequente).

- Reações alérgicas, urticária (raras).
- Trombocitopenia (rara).
- Hepatotoxicidade, icterícia (raras).
- Dispneia (rara).

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Não congelar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Incompatível 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.
- Se mantido sob refrigeração, deixar chagar à temperatura ambiente antes de administrar.
- Não usar equipamentos cujos filtros tenham poros menores que 1,2 micra.

ATENÇÃO: há risco aumentado de morte em neonatos prematuros ou com baixo peso por apresentarem maior susceptibilidade ao acúmulo de gordura nos pulmões, devido à sua imaturidade hepática e baixa depuração de lipídios.

LÍTIO (ver CARBONATO DE LÍTIO)

LOPINAVIR + RITONAVIR

Vanessa Rocha Machado

Na Rename 2010: item 5.5.2.4

Apresentações

- Comprimido (200 mg + 50 mg)
- Solução oral (80 mg + 20 mg)/mL

Indicação ¹⁻³

- Tratamento de infecção por HIV, em combinação com outros antirretrovirais.

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade a lopinavir ou ritonavir.
- Porfíria aguda.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbios na condução cardíaca.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C), hepatites B e C crônicas, cirrose ou pancreatite recente.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - hemofilia A e B.
 - diabetes melito ou hiperglicemia.
 - pancreatite (suspender o tratamento).
- Há risco de resistência cruzada com outros inibidores de protease.
- A solução oral contém propilenoglicol, pelo que deve ser evitada em grávidas e lactantes (ver Apêndice B).

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{3, 96}

Crianças

De 14 dias a 6 meses

- Dose de (16 + 4) mg/kg de lopinavir + ritonavir ou (300 + 75) mg/m² de lopinavir + ritonavir, por via oral, 2 vezes ao dia. Neste caso, não é recomendada a combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir.

A partir de 6 meses e adolescentes até 18 anos

- Sem combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir: dose de (230 + 57,5) mg/m² de lopinavir + ritonavir, por via oral, 2 vezes ao dia ou dose calculada por peso corporal (ver tabela abaixo), até a dose máxima: (400 + 100) mg de lopinavir + ritonavir, 2 vezes ao dia.

Peso (kg)	Dose recomendada
até 15 kg	(12 + 3) mg/kg, 2 vezes ao dia
pacientes entre 15 e 40 kg	(10 + 2,5) mg/kg, 2 vezes ao dia
acima de 40 kg	(400 + 100) mg, 2 vezes ao dia

- Uso em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir: a dose de lopinavir + ritonavir deve ser aumentada. Recomenda-se dose de (300 + 75) mg/m² de lopinavir + ritonavir, por via oral, 2 vezes ao dia ou dose calculada por peso corporal (ver tabela abaixo), até a dose máxima: (533 + 133) mg de lopinavir + ritonavir, 2 vezes ao dia.

Peso (kg)	Dose recomendada
até 15 kg	(13 + 3,25) mg/kg, 2 vezes ao dia
entre 15 e 45 kg	(11 + 2,75) mg/kg, 2 vezes ao dia
acima de 45 kg	(533 + 133) mg, 2 vezes ao dia

Adultos

Apenas pacientes sem tratamento anterior com antirretrovirais (“virgens de tratamento”):

- Dose de (800 + 200) mg de lopinavir + ritonavir, por via oral, 1 vez ao dia.

Pacientes com ou sem tratamento anterior com antirretrovirais:

- Dose de (400 + 100) mg de lopinavir + ritonavir, por via oral, 2 vezes ao dia.

Pacientes com ou sem tratamento anterior com antirretrovirais, em terapia combinada de lopinavir + ritonavir com efavirenz, nevirapina, fosamprenavir, amprenavir ou nelfinavir:

- Dose de (600 + 150) mg de lopinavir + ritonavir, por via oral, 2 vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico de concentração plasmática: 4 a 6 horas.
- Início de resposta: 3 semanas.
- Meia-vida: 5 a 6 horas.
- Biodisponibilidade: aumenta com alimentos ricos em lipídio(s).
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: fecal 20% e renal (2%).
- Não são removidos por diálise.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hiperglicemia, dislipidemia, lipodistrofia, síndrome de Cushing, distúrbios eletrolíticos em crianças.
- 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.
- Exantema, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, acne, alopecia.
- Dor no peito, palpitações, bradicardia, hipertensão, bloqueio atrioventricular.
- Agitação, ansiedade, depressão, insônia, cefaleia, efeitos extrapiramidais.

Interações de medicamentos ³

- Ácido fusídico, posaconazol, quinupristina + dalbapristina: aumento da concentração plasmática e risco de toxicidade pelo ritonavir. Monitorar o sinais e sintomas de toxicidade (diarreia, náuseas, mialgia, febre, anormalidades hepáticas). É recomendado ajuste de dose de ritonavir, quando necessário. Atenção especial para o ácido fusídico devido a hepatotoxicidade, sendo que a associação deve ser evitada.
- Ácido valproico, bupropiona, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, paroxetina, metadona: redução da concentração plasmática dos fármacos que atuam a nível de sistema nervoso central. Monitorar o paciente quanto a perda da eficácia dos mesmos e considerar aumento de dose, se necessário. Monitorar os sinais de crises convulsivas no uso de fenitoína concomitante com ritonavir e precipitação de crise de abstinência quando a combinação é com metadona.
- Alho (*Allium sativum*): redução na concentração dos inibidores da protease, aumento no risco de resistência antirretroviral e ineficiência do tratamento. Evitar o uso de alho na alimentação e monitorar os sintomas de toxicidade pelos inibidores da protease, ajustando a dose conforme necessário.
- Anfetaminas, aprepitanto, claritromicina, fentanila, rifabutina: aumento da concentração plasmática destes fármacos associados a terapia com lopinavir + ritonavir. Sinais e sintomas de toxicidade: fentanila pode levar a depressão do sistema nervoso central e respiratória; claritromicina tem como sintomas de toxicidade náuseas, diarreia, dispepsia e toxicidade renal; anfetaminas causam agitação, taquicardia, dispneia, hipertensão.
- Anticoagulantes (acenocumarol, varfarina): podem ter sua concentração alterada. Monitorar estreitamente os parâmetros de coagulação. Pode ser necessário ajuste de dose.
- Antidepressivos/ansiolíticos (alprazolam, amitriptilina, clonazepam, desipramina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, trazodona): pode haver aumento da concentração plasmática e do risco de toxicidade destes fármacos. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (xerostomia, sedação, visão borrada, hipotensão, cefaleia, confusão, náuseas, sonolência, retenção urinária, arritmias cardíacas). Reduzir a dose do antidepressivo/ansiolítico, se necessário. Em particular, nefazodona e fluoxetina podem manifestar alterações cardíacas e neurológicas.
- Antineoplásicos/imunossupressores (docetaxel, dutasterida, everolimo, tacrolimo, vimblastina): risco de aumento da concentração plasmática e de toxicidade destes fármacos. Monitorar os níveis plasmáticos e sinais e sintomas de toxicidade (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hiperpotassemia, distúrbios neuropsiquiátricos, obstipação, distúrbios hematológicos, diarreia). Reduzir a dose do imunossupressor/antineoplásico, se necessário.
- Antirretrovirais (amprenavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, maraviroque): pode haver aumento da concentração plasmática destes antirretrovirais associados ao ritonavir. Monitorar o paciente quanto os efeitos adversos (elevação das transaminases hepáticas, tontura, exantema). Redução da dose pode ser necessária. Associações de ritonavir com delavirdina ou efavirenz

podem induzir o aumento da concentração plasmática de ritonavir, sendo necessário monitorar os sinais de toxicidade pelo ritonavir (diarreia, náuseas, mialgia, febre, anormalidades hepáticas) e ajuste na dose do mesmo.

- Bloqueadores de canais de cálcio (anlodipino, bepridil, diltiazem, verapamil): podem ter aumento da sua concentração plasmática e risco de toxicidade. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade (tonturas, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão, arritmias cardíacas). Reduzir a dose do bloqueador de canais de cálcio, se necessário.
- Carbamazepina, clozapina, risperidona: pode haver aumento da concentração plasmática e do risco de toxicidade destes fármacos. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (efeitos extrapiramidais, sedação, cefaleia, náuseas, fraqueza, convulsão, hipotensão, arritmias cardíacas). Reduzir a dose, se necessário. Atenção especial para a clozapina quando a dose diária ultrapassar 300 mg ou 3,5 mg/kg.
- Cetoconazol, itraconazol: aumento da concentração plasmática dos fármacos antifúngicos. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (parestésias ou efeitos gastrintestinais persistentes). Redução da dose do antifúngico é recomendada, sendo que doses superiores a 200 mg não são indicadas na terapia combinada com lopinavir + ritonavir.
- Colchicina, dexametasona, fluticasona, prednisona: aumento da concentração plasmática dos anti-inflamatórios. Pode ocorrer toxicidade fatal na combinação de colchicina com ritonavir, estando contra indicada para pacientes com disfunção renal e/ou hepática. Monitorar os sinais e sintomas no uso concomitante de ritonavir com corticosteroides para o risco de síndrome de Cushing (ganho de peso, rubor na face e pescoço, hipertensão e aparecimento de pelos pelo corpo) e redução da dose do corticosteroide.
- Contraceptivos, levotiroxina: redução ou perda da eficácia destes fármacos associados a terapia com lopinavir + ritonavir. Orientar para o uso de outro método contraceptivo e monitorar estreitamente o níveis dos hormônios tireoidianos (levotiroxina).
- Darunavir, nelfinavir, nevirapina, tipranavir: redução da concentração plasmática do lopinavir. Ajuste na dose do lopinavir + ritonavir são necessários: considerar o esquema terapêutico citado nesta monografia para a associação de lopinavir + ritonavir com outros antirretrovirais.
- Didanosina, rifapentina: redução ou perda da atividade antirretroviral. Deve ser avaliada a possibilidade de substituição por outros fármacos com a mesma finalidade terapêutica. Na terapia combinada de ritonavir com didanosina a administração dos fármacos deve ser feita com duas horas e meia de diferença.
- Digoxina, disopirâmida, metoprolol, mexiletina: aumento da concentração plasmática dos fármacos cardiovasculares. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas, efeitos colinérgicos, hipotensão, tontura, falência cardíaca, sedação, bradicardia). Monitorar a concentração plasmática, principalmente, da digoxina e mexiletina, reduzindo a dose quando necessário.
- Lovastatina, sinvastatina, rosuvastatina: aumento do risco de desenvolver miopatias ou rabdomiólise. Monitorar o paciente quanto aos sinais de mialgia, fragilidade e fraqueza, assim como níveis de creatina quinase. No caso de creatina quinase aumentada ou diagnóstico/suspeita de miopatias ou rabdomiólise, deve-se suspender o uso das estatinas.
- Quinidina, bosentana, pimozida, *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão), ergotamina e análogos, voriconazol e rifampicina: o uso concomitante é contraindicado.

- Sildenafil: aumento do risco de efeitos adversos (hipotensão, rubor, cefaleia, mudanças visuais, priapismo). O uso concomitante é contraindicado.
- Tenofovir: pode ter aumento da sua biodisponibilidade. Monitorar marcadores de integridade óssea e concentrações plasmáticas de aminotransferases, além dos sinais de toxicidade hepática e renal.
- Teofilina: redução na concentração plasmática da teofilina. Aumento na dose de teofilina pode ser necessário.

Orientações aos pacientes ^{1, 3}

- Orientar para ingerir com alimento.
- Orientar para o uso de outro método contraceptivo devido redução da eficácia dos contraceptivos hormonais à base de estrogênios quando em uso concomitante com lopinavir + ritonavir.
- Informar ao paciente que o lopinavir + ritonavir apresenta inúmeras e significativas interações. Antes de usar qualquer outro medicamento, inclusive plantas medicinais, informar ao médico.
- No caso de terapia combinada com didanosina, orientar para ingerir didanosina sem alimento uma hora antes ou duas horas depois da dose de lopinavir + ritonavir.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar a solução oral e cápsulas, preferentemente, sob refrigeração, entre 2 e 8 °C. Se armazenar à temperatura ambiente, consumir em 2 meses.
- Armazenar o comprimido à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.

ATENÇÃO: a associação lopinavir + ritonavir apresenta um número elevado de importantes interações de medicamentos, por isto deve ser realizada pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar a associação de lopinavir + ritonavir ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

LORATADINA

Helena Lutécia Luna Coelho.

Na Rename 2010: item 4

Apresentações

- Comprimido 10 mg
- Xarope 1 mg/mL.

Indicações ^{2-6, 11}

- Alívio de sintomas de alergia, febre do feno, rinite alérgica ou vasomotora, prurido, urticária.

Contraindicações ^{2-5, 11}

- Hipersensibilidade à loratadina.
- Porfiria.
- Recém-nascidos e bebês prematuros.

Precauções ^{2-6, 11}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipertrofia prostática, retenção urinária, glaucoma, obstrução piloro-duodenal e epilepsia.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - crianças e idosos (podem desenvolver reação paradoxal de hiperexcitabilidade).

- direção de veículo ou operação de maquinário (risco de acidentes por eventual efeito sedativo da loratadina).
- lactação (ver Apêndice B).
- Fator de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ²⁻⁶

- Adultos e crianças a partir de 6 anos: 10 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Adultos e crianças a partir de 6 anos, com falência hepática ou diminuição da função renal (*depuração endógena* de creatinina < 30 mL/min.): 10 mg, em dias alternados.
- Crianças com 2-5 anos: 5 mg, por via oral, uma vez ao dia.
- Crianças com 2-5 anos, com falência hepática ou diminuição da função renal (*depuração endógena* de creatinina < 30 mL/min.): 5 mg, em dias alternados.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção: bem absorvida por via oral. A ingestão concomitante de alimentos pode aumentar a absorção em 40%.
- Início da ação: 1-3 horas
- Duração da ação: dose única de 24 a 48 horas; doses múltiplas de 24 horas a 8 dias.
- Tempo para pico de concentração: 1,3 horas
- Pico de efeito: 8-12 horas; em idosos, a taxa de absorção e o pico plasmático é cerca de 55% maior que em jovens.
- Biotransformação: hepática; metabólito ativo: desloratadina
- Eliminação urinária e fecal, 80% do total da dose administrada
- Meia-vida: 8,4 horas
- Não atravessa a barreira hematoencefálica
- Diálise não altera farmacocinética.

Efeitos adversos ^{2-4, 11}

- Raros: hipotensão, edema, palpitação, taquicardia, urticária, exantema, mialgia, sudorese, fotossensibilidade, visão borrada, icterícia, necrólise hepática, coloração da urina, dor ao urinar*, anafilaxia, ganho de peso, secura nasal*, faringite, dispneia, congestão nasal, broncoespasmo, zumbido*, astenia, depressão, cefaleia, insônia, confusão*, tremor, tontura*, convulsão. (* sintomas mais frequentes em idosos)
- Pode ocorrer sedação se a dose recomendada de loratadina for excedida.

Interações de medicamentos ³

- Amiodarona: recomenda-se realização eletrocardiográfica (ECG) antes e após a primeira dose. Se for observado prolongamento do intervalo QT, deve-se interromper o uso da loratadina e monitorar o ritmo cardíaco.

Orientações aos pacientes ³

- A administração com alimentos, água ou leite reduz a irritação gástrica.
- Recomenda-se interromper o uso uma semana antes da realização de testes de pele com alérgenos, pois podem ocorrer resultados falso-negativos.
- Não usar durante o aleitamento materno.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Manter em recipiente bem fechado, longe de calor e luz direta. Não congelar (xarope).

LOSARTANA POTÁSSICA

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.1, 14.4.6

Apresentação

- Comprimido 50 mg.

Indicações ^{3, 33}

- Segunda escolha nos casos de intolerância ao IECA, nas indicações:
 - insuficiência cardíaca congestiva (ICC).
 - hipertensão arterial sistêmica.
 - profilaxia de acidente cerebrovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.
 - nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2 e história de hipertensão.

Contraindicações ^{2-4, 33}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres) (ver Apêndice A).

Precauções ^{2-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - angioedema atual ou história de angioedema.
 - depleção de volume (corrigir depleção antes de iniciar o tratamento para prevenir hipotensão).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - hiperpotassemia.
 - estenose da artéria renal.
 - insuficiência cardíaca congestiva grave
 - lactação (ver Apêndice B).

Esquemas de administração ^{2-4, 33}

Crianças, com seis anos ou mais

Hipertensão arterial sistêmica

- 0,7 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas. Dose máxima: 50 mg/dia.

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva

- Dose inicial: 12,5 mg, por via oral, uma vez ao dia. Dobrar a dose a cada 7 dias, se necessário, até 50 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica

- Dose inicial 50 mg, por via oral, uma vez ao dia. Dose de manutenção: 25 a 100 mg, por via oral, uma vez ao dia ou dividido a cada 12 horas.

Profilaxia de acidente cerebrovascular em paciente com hipertrofia ventricular esquerda

- Dose inicial: 50 mg, por via oral, uma vez ao dia. Dose de manutenção: 100 mg, por via oral, uma vez ao dia. Associado a hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg, por via oral, uma vez ao dia.

Nefropatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2 e história de hipertensão

- Dose inicial: 50 mg, por via oral, uma vez ao dia. Dose de manutenção: 100 mg, por via oral, uma vez ao dia de acordo com controle da pressão arterial.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Biodisponibilidade: 25% a 35%
- Pico de concentração: 1 a 1,5 horas.
- Duração da ação: 24 horas (em hipertensão)
- Metabolismo hepático 14% via citocromo P450 isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4. Metabolito ativo. Sofre metabolismo de primeira passagem.
- Meia-vida de eliminação: 1,5 a 2 horas para o fármaco e 4 a 9 horas para o metabólito ativo.
- Excreção: 13% a 35% renal, depuração renal 42 a 75 mL/min; 50% a 60% biliar.
- Não é dialisável.

Efeitos adversos ^{2-4, 33}

- Angina, bloqueio atrioventricular de segundo grau, acidente cerebrovascular, hipotensão (principalmente em paciente com depleção de volume), enfarte do miocárdio, arritmias, síncope (todos menos de 1%). Hipotensão ortostática dose dependente (menor do que 0,5% com dose de 50 mg e 2% com dose de 100 mg).
- Prurido, exantema, alopecia, dermatite, pele seca, eritema, rubor, fotossensibilidade, sudorese, urticária (todos menos de 1%).
- Gota, hiperpotassemia, hiponatremia.
- Diarreia (2%), dispepsia (1%), alteração no paladar, pancreatite.
- Anemia, linfoma maligno, trombocitopenia.
- Hepatotoxicidade
- Dor nas pernas e costas, cãibra muscular e mialgia (todos entre 1% a 1,8%), rabdomiólise.
- Astenia, ataxia, confusão, tontura, hiperestesia (sensibilidade diminuída a estímulos), insônia ou transtorno do sono, comprometimento da memória, enxaqueca, parestesia, síndrome de Parkinson, neuropatia periférica, sonolência, tremor, vertigem (todos menos de 1%).
- Visão borrada, sensação de queimação ocular, conjuntivite, diminuição da acuidade visual, tinido (todos menos de 1%).
- Ansiedade, depressão, sensação de nervosismo, distúrbio do pânico, distúrbio psicótico (todos menos de 1%).
- Nefrotoxicidade.
- Diminuição da libido, impotência (todos menos de 1%).
- Tosse, infecção respiratória superior (8%), congestão nasal (2%), sinusite (1%), alterações no seio frontal (1,5%).
- Angioedema.

Interações de medicamentos ^{3, 33}

- Anti-inflamatórios não-esteroides, fluconazol, rifampicina: podem diminuir a efetividade da losartana. Monitorar pressão arterial.
- Lítio: pode ter a toxicidade (fraqueza, tremor, sede, confusão) aumentada pela losartana. Monitorar para sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ^{3, 33}

- Medicamento não recomendado durante a gravidez. Orientar prevenção.
- Aumento de pressão arterial pode não ter sintoma, não deixar de usar o medicamento sem falar com o médico.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 33}

- Armazenar entre 15 e 30 °C, proteger do calor, umidade e luz direta.
- Formulação extemporânea – suspensão oral 2,5 mg/mL: colocar 10 comprimidos de losartana potássica 50 mg num recipiente com 10 mL de água purificada, agitar por 2 minutos, deixar em repouso durante 1 hora e agitar por mais 1 minuto; adicionar esta mistura a 190 mL de Ora-plus e Ora-sweet 50/50 e agitar por mais 1 minuto. Armazenar sob refrigeração. Estável por até 4 semanas. Agitar bem antes de usar.

ATENÇÃO: máximo efeito hipotensor é alcançado após 3 a 6 semanas. A incidência de alguns efeitos adversos varia de acordo com a doença de base (hipertensão e nefropatia diabética) e tendem a ser mais frequentes naqueles com nefropatia diabética.

MAGNÉSIO (ver HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO + HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO E SULFATO DE MAGNÉSIO)

MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

Helena Lutécia Luna Coelho

Na Rename 2010: item 4

Apresentações

- Comprimido 2 mg
- Solução oral ou xarope 0,4 mg/mL.

Indicações ^{3, 4, 10}

- Alívio dos sintomas de alergia, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, urticárias, resfriado comum.
- Auxiliar no tratamento de reações anafiláticas e reações alérgicas a sangue ou plasma em transfusões.

Contraindicações ^{3, 5}

- Hipersensibilidade a qualquer anti-histamínico.
- Crianças menores de 2 anos, principalmente neonatos, por sua maior susceptibilidade aos efeitos anticolinérgicos e risco de convulsões.
- Uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e anti-coagulantes.
- Na forma de comprimido, para crianças com menos de 6 anos de idade.

Precauções ^{2-5, 10}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipertrofia prostática, retenção urinária, obstrução piloro-duodenal, susceptibilidade a glaucoma, insuficiência hepática (ver Apêndice C) ou renal (ver Apêndice D), epilepsia, asma brônquica e úlcera péptica.
 - crianças e idosos (são mais Susceptíveis aos efeitos adversos; pode ocorrer reação paradoxal de hiperexcitabilidade).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Fator de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{3, 4}

Crianças

Rinite e conjuntivite alérgicas, anafilaxia, reações a sangue ou plasma em transfusões, hipersensibilidade cutânea, urticária dermatográfica, rinite vasomotora.

- 12 anos ou mais: 2 mg via oral a cada 4 a 6 horas.
- 6 a 11 anos: 1 mg via oral a cada 4 a 6 horas.
- 2 a 6 anos: 0,5 mg a cada 4 a 6 horas.

Adultos

Rinite e conjuntivite alérgicas, anafilaxia, reações a sangue ou plasma em transfusões, hipersensibilidade cutânea, urticária dermatográfica, rinite vasomotora.

- 2 mg a cada 4 a 6 horas

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Biodisponibilidade: entre 25% e 50%.
- Início da ação: 15 a 60 minutos.
- Duração da ação: 4 a 8 horas. Dose única como anti-histamínico oral: 3 a 6 horas.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 6 horas
- Biotransformação: extensivamente por via hepática e pouco por via renal.
- Eliminação: 50% urinária e menos de 1% fecal.
- Meia-vida de eliminação: 14 a 25 horas em adultos. Esse tempo é aumentado na presença de disfunção renal e diminuído em crianças.

- Não dialisável. Não tem sido recomendada suplementação de dose de clorfeniramina (racêmico).

Efeitos adversos ^{3, 4, 10}

- Frequentes: sonolência, cefaleia, retenção urinária, ressecamento da boca, visão borrada, distúrbios gastrointestinais, dermatite de contato.
- Raros: debilidade psicomotora, discinesia facial, hipotensão, vertigem, confusão, transtorno psicótica, sudorese e tremor, ataque epilético, reações de hipersensibilidade (incluindo broncoespasmo, angioedema, anafilaxia, exantema, e fotossensibilidade), discrasias sanguíneas (anemia hemolítica, agranulocitose, anemia aplásica, granulocitopenia), disfunção hepática, arritmia cardíaca, alterações cognitivas, meningite asséptica, alterações no EEG, hemorragias nasais, espessamento do muco, alterações nos sentidos do olfato e tato.

Interações de medicamentos ⁴

- Álcool ou outros depressores do SNC, antialérgicos e inibidores da MAO: administração concomitante aumenta os efeitos anticolinérgicos e depressores.

Orientações aos pacientes ³

- A administração com alimento, água ou leite pode minimizar a irritação gástrica.
- Pode interferir em testes de pele com alérgenos. Para evitar a interferência, a dexclorfeniramina deve ser interrompida pelo menos 2 dias antes da realização dos testes.
- Evitar o uso de álcool ou outros fármacos depressores do sistema nervoso central.
- Em caso de esquecimento da dose, tomar o mais rápido possível. Se for quase hora da próxima dose, esperar até a hora regular de administração. Não usar medicamento extra para compensar uma dose perdida.
- Este medicamento poderá provocar tonturas. Evitar a condução ou utilização de máquinas, e qualquer atividade que possa implicar risco.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Clorfeniramina é uma mistura racêmica. O isômero dextrorrotatório, dexclorfeniramina, tem aproximadamente o dobro da atividade da clorfeniramina por peso.
- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Manter em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz, calor e umidade. Proteger de congelamento (xarope).

ATENÇÃO: este medicamento pode provocar tontura e sonolência. Evitar dirigir, operar maquinário ou realizar qualquer atividade que seja perigosa em caso de comprometimento da atenção ou da vigília.

MALEATO DE ENALAPRIL

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.1, 14.3 e 14.4.5

Apresentações

- Comprimidos de 5 mg, 10 mg e 20 mg.

Indicações ^{1-4, 33}

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Insuficiência cardíaca.
- Prevenção de cardiopatia isquêmica

Contraindicações ^{1-3, 33}

- Hipersensibilidade ao enalapril ou a outros inibidores da ECA.
- Gravidez (ver Apêndice A).
- Doença renovascular.
- Angioedema induzido por inibidores da ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hiponatremia, hipovolemia, diminuição de função renal (ver Apêndice D) ou uso de diuréticos (usar a menor dose efetiva).
 - doença vascular periférica, cardiomiopatia hipertrófica, estenose da artéria aórtica ou renal, insuficiência hepática, cirurgia/anestesia e em situações com risco aumentado de hipotensão.
 - história de alergias (pode ocorrer angioedema mesmo após a primeira dose).
 - crianças (segurança e eficácia não estabelecidas).
 - elevação de enzimas hepáticas ou icterícia (ver apêndice C)
 - lactação.
- Iniciar tratamento com dose baixa (ajustar a cada 2 ou 4 semanas), e monitorar pressão arterial após a primeira dose.
- Monitorar potássio sérico, especialmente se houver insuficiência renal.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-3, 33}

Crianças

Hipertensão arterial sistêmica

- Neonatos: iniciar com 0,1 mg/kg por dia a cada 24 h, com aumentos na dose ou intervalos a cada pouco dias. Doses menores que 0,01 a 0,04 mg/kg não resultam em controle adequado da pressão arterial.
- 6 meses a 16 anos: iniciar com 0,08 mg/kg uma vez ao dia. Máximo de 5 mg. Dose usual: 0,08 a 0,58 mg/kg uma vez ao dia. Dose máxima: 0,58 mg/kg por dia (40 mg). Ajustar com base na resposta pressórica e na tolerância do paciente até o máximo de 20 mg diários.

Adultos

Hipertensão arterial sistêmica

- 5 a 40 mg/dia, por via oral, a cada 12 ou 24 horas. Iniciar com dose ainda menor (2,5 mg) se for adicionar a um diurético ou em paciente com disfunção renal.

Insuficiência cardíaca congestiva

- Iniciar com 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.
- Com disfunção ventricular esquerda assintomática: iniciar com 2,5 mg de 12 em 12 horas até o máximo de 20 mg/dia em doses dividida.

Prevenção de cardiopatia isquêmica

- iniciar com 2,5 mg, por via oral, a cada 12 horas. Dose máxima: 20 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Absorção não é influenciada pela presença de alimentos.
- Biodisponibilidade: 60%.
- Início da ação: 1 a 4 horas.
- Pico de concentração: 1 hora.
- Duração da ação: 12 a 24 horas (via oral, dose única ou doses múltiplas).
- Metabolismo hepático 70%, metabólito ativo.

- Excreção: renal 61%.
- Meia-vida de eliminação: 1,3 horas; enalaprilate (metabólito ativo), 11 horas.
- Dialisável.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hipotensão (maior que 1%), taquicardia, dor no peito, angioedema (0,2%).
- Náusea (1,4%), vômito, diarreia (1,4%), dor abdominal, distúrbio do sabor (ageusia).
- Tontura (4,3%), astenia (3%), vertigem, cefaleia (5,2%), anorexia.
- Insuficiência hepática (rara: menor que 1%).
- Alteração de função renal (0,1% a 1%).
- Prurido, exantema, urticária, fotossensibilidade.
- Hiperpotassemia (1%), hipoglicemia.
- Tosse (> 1%).

Interações de medicamentos ³

- Ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não-esteroides e rifampicina: pode resultar em diminuição do efeito do enalapril. Ajustar a dose, ou substituir antipertensivo, monitorar pressão arterial e sinais e sintomas específicos.
- Alfainterferona 2, azatioprina: o uso concomitante com enalapril pode resultar em anormalidades hematológicas. Monitorar pressão arterial, contagem de células sanguíneas e sinais e sintomas específicos.
- Bupivacaína, diuréticos de alça (primeira dose), diuréticos tiazídicos (primeira dose), diuréticos poupadores de potássio, metformina, suplemento de potássio, trimetoprima: podem aumentar o efeito/toxicidade do enalapril. Monitorar pressão arterial, sinais e sintomas específicos.
- Clomipramina: pode ter o efeito aumentado pelo enalapril. Monitorar sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ³

- Evitar uso excessivo de alimentos que contém potássio, inclusive substitutos do sal contendo potássio e suplementos dietéticos.
- Orientar cautela na realização de atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir veículos.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se o horário da próxima dose estiver próximo, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.
- Informar que pressão alta pode não apresentar sintoma, não deixar de usar o medicamento sem falar com o médico.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar preferentemente entre 15 e 30°C. Proteger de calor, umidade e luz direta.

MALEATO DE ERGOMETRINA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.5

Apresentação

- Solução injetável 200 microgramas/mL.

Indicações ^{1-4, 8}

- Tratamento e profilaxia de hemorragia devida a atonia uterina, pós-parto ou pós-aborto.

Contraindicações ^{1-4, 8}

- Hipersensibilidade a ergotamina e análogos.
- Indução de parto.
- Ameaça de aborto espontâneo, eclampsia e pré-eclampsia.

- Septicemia.
- Doença cardíaca grave.
- Doenças vasculares.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{2-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardíaca, estenose de valva mitral, doença vascular ocliterante, comunicações (*shunts*) venoarteriais, hipertensão, porfiria.
 - deficiência de cálcio (pode não ocorrer resposta à ergometrina).
- Não recomendada para uso rotineiro prévio à expulsão da placenta.
- Evitar uso prolongado (risco de ergotismo).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 3, 8}

Adultas e adolescentes

- 200 microgramas, por via intramuscular, repetir 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.
- Em emergência: 250 a 500 microgramas, por via intravenosa lenta.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Início das contrações: 7 a 8 minutos (via intramuscular) e 40 segundos (via intravenosa).
- Duração do efeito da dose única: 3 horas ou mais, por vias intramuscular ou intravenosa.
- Metabolismo hepático.

Efeitos adversos ^{1-4, 8}

- Hipertensão, possivelmente grave. Hipotensão também foi descrita.
- Dor torácica, palpitações, bradicardia e outras arritmias.
- Náusea, vômito, diarreia, cólicas abdominais.
- Cefaleia, tontura, zumbidos.
- Reações alérgicas, inclusive choque.
- Edema pulmonar, dispneia, broncoespasmo, congestão nasal.
- Dor que requer analgesia, especialmente com uso de via intravenosa.
- Ergotismo (náuseas, vômitos, isquemia vasoespástica), com menor frequência que ergotamina.

Interações de medicamentos ³

- Ergometrina associada aos fármacos seguintes pode resultar em aumento no risco de ergotismo agudo: antibióticos macrolídeos, cetoconazol, clotrimazol, delavirdina, efavirenz, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, indinavir, itraconazol, lopinavir, metronidazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, sumatriptana, tipranavir.
- Dopamina aumenta o risco de gangrena nas extremidades. A associação deve ser evitada.
- Naratriptana, sumatriptana e zolmitriptana podem originar reações vasoespásticas prolongadas. Caso a associação for necessária, administrar com no mínimo 24 horas de intervalo.
- Suco de toranja ou pomelo (*grapefruit*) pode resultar em aumento no risco de ergotismo agudo.

Orientação à paciente ³

- Alertar para o fato de que podem surgir reações como prurido, angina, dispneia, lipotímia, convulsões, sudorese, cianose na pele ou unhas, edema na face, mãos, boca e orofaringe.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 3, 4, 8}

- Armazenar sob refrigeração. Ergometrina injetável pode deteriorar ou degradar se exposta a altas temperaturas. A solução escurece, por isso deve ser protegida da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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, procaina, bicarbonato de sódio.

MALEATO DE TIMOLOL

Orozimbo Henriques Campos Neto

Na Rename 2010: item 21.5**Apresentação**

- Colírio 0,25% e 0,5%.

Indicações ¹⁻⁴

- Hipertensão ocular.
- Glaucoma crônico de ângulo aberto.
- Alguns tipos de glaucoma secundário.

Contraindicações ¹⁻³

- Insuficiência cardíaca congestiva não controlada.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Bloqueio cardíaco.
- Asma ou história de doença obstrutiva das vias aéreas.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos (risco de queratite).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D)
- Não usar isoladamente no glaucoma de ângulo aberto (associar a um miótico).
- Embora o uso seja tópico, pode acarretar efeitos sistêmicos.
- A absorção sistêmica pode mascarar sinais de hipoglicemia, como tremor.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{1, 3, 4}**Crianças***Glaucoma e hipertensão ocular*

- Instilar 1 gota (0,25% ou 0,5%) uma vez ao dia.

Adultos*Hipertensão ocular, glaucoma crônico de ângulo aberto, glaucomas secundários*

- 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 ¹⁻³

- Pode ocorrer absorção sistêmica após aplicação tópica.
- Início da redução da pressão intraocular: 15 a 20 minutos.
- Pico do efeito: 1 a 2 horas.
- Duração de efeito: 24 horas.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Ardência, dor ou irritação oculares, visão borrada, prurido, secura transitória e hiperemia ocular.
- Cefaleia.
- Conjuntivite transitória e blefarite alérgica
- Queratite.

Interações de medicamentos ³

- Agonistas beta-2 adrenérgicos: o uso concomitante pode reduzir a efetividade de um ou de ambos os fármacos.
- Amiodarona, cimetidina, diltiazem, dronedarona, mibefradil, fentanila, quinidina, verapamil: em uso concomitante com timolol podem ocasionar hipotensão e/ou bradicardia. Quando houver a associação é necessário monitorar cuidadosamente a função cardíaca, além de serem observados prováveis sinais de bradicardia e choque cardiogênico.
- Antidiabéticos: aumento do risco de hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão.
- Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos: risco de resposta hipotensiva exagerada na primeira dose.
- Bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridina: hipotensão e/ou bradicardia.
- Clonidina: pode ter seu efeito exacerbado.
- Digoxina: pode aumentar o risco de bloqueio atrioventricular e bradicardia.
- Epinefrina: a interação pode resultar em hipertensão, bradicardia e resistência à epinefrina em anafilaxia. No caso dos fármacos serem associados é necessário monitorar a pressão arterial.

Orientações ao paciente ³

- 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 ⁴

- Armazenar à temperatura ambiente e ao abrigo da luz.
- O maleato de timolol é solúvel em água e álcool. Uma solução a 2% tem pH entre 3,8 e 4,3.

MANITOL

Rogério Hoefler

Na Renome 2010: item 14.5

Apresentação

- Solução injetável 20%.

Indicações ¹⁻³

- Hipertensão crâniana.
- Edema cerebral.
- Redução emergencial da pressão intraocular ou em pré-cirurgia de glaucoma de ângulo fechado.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Edema pulmonar agudo.

- Sangramento intracraniano ativo (exceto durante craniotomia).
- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Edema metabólico com fragilidade capilar anormal.
- Desidratação grave.
- Insuficiência renal, a menos que a dose testada produza diurese (ver Apêndice D).
- Hipersensibilidade ao manitol.

Precauções ^{1,3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos.
 - extravasamento do fármaco (pode gerar inflamação e tromboflebite).
- Monitorar o balanço de fluidos e eletrólitos, além da função renal, antes e durante a farmacoterapia (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1,2}

Crianças

Hipertensão intracraniana ou aumento da pressão intraocular

- 0,25 a 2,0g/kg, por infusão intravenosa, em 30 a 60 minutos.

Edema cerebral

- 1 g/kg, por infusão intravenosa rápida.

Adultos

Hipertensão intracraniana ou aumento da pressão intraocular

- 0,25 a 2 g/kg, por infusão intravenosa, em 30 a 60 minutos.
- Em pré-cirurgia de glaucoma, administrar 1 a 1,5 hora antes do procedimento.

Edema cerebral

- 1 g/kg, por infusão intravenosa rápida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3,4}

- Início da ação: 15 a 30 minutos após o início da infusão.
- Pico de concentração: 0,25 a 2 horas.
- Duração de efeito: 2-8 horas.
- Excreção renal: 80% a 83%, em forma inalterada.
- Meia-vida de eliminação: 1,1 a 1,6 hora.
- Diálise remove aproximadamente 14% do manitol circulante.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Insuficiência cardíaca congestiva, hipervolemia, edema pulmonar (raro), dor torácica, hipertensão, hipotensão, palpitações, taquiarritmia (comuns).
- Hiperpotassemia, hipo e hipernatremia (comuns), acidose.
- Cefaleia, febre ou calafrios, convulsão, visão borrada.
- Reação alérgica, rinite.
- Tromboflebite (rara) e necrólise ao extravasamento.
- Diarreia, náusea, vômito, xerostomia (comuns), sede intensa
- Insuficiência renal (rara), retenção urinária.

Interações de medicamentos ³

- Alcaçuz: risco aumentado de hipopotassemia e/ou redução da efetividade do diurético.
- Droperidol, sotalol e trióxido de arsênio: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes*, parada cardíaca) em decorrência da hipopotassemia e hipomagnesemia causada pelo diurético. Monitorar o paciente para surgimento de sintomas como fraqueza, tontura e taquicardia.

Orientações aos pacientes ³

- Alertar para o possível surgimento de náusea, vômitos, diarreia, fraqueza, cefaleia, síncope ou alterações visuais.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 3, 4}

- A solução de manitol é quimicamente estável sob temperatura ambiente. Em baixas temperaturas pode sofrer cristalização. Os cristais podem ser redissolvidos por aquecimento até 70-80 °C, em banho-maria. A solução não deve ser utilizada se permanecer algum cristal.
- Não congelar.
- Quando for utilizada por infusão intravenosa deve ser filtrada.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A solução de manitol a 20% tem osmolaridade aproximada de 1.100 mOsm/L.

MEDROXIPROGESTERONA (ver ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA)

MEFLOQUINA (ver CLORIDRATO DE MEFLOQUINA)

MEGESTROL (ver ACETATO DE MEGESTROL)

MEGLUMINA (ver ANTIMONIATO DE MEGLUMINA, DIATRIZOATO DE SÓDIO + DIATRIZOATO DE MEGLUMINA E IOXITALAMATO DE MEGLUMINA + IOXITALAMATO DE SÓDIO)

MELFALANA

Larissa Niro

Na Rename 2010: item 6.1.1

Apresentação

- Comprimido 2 mg

Indicações ^{2, 3, 12-14}

- Carcinoma de ovário epitelial não-ressecável.
- Doença de Hodgkin (estádios III e IV).
- Mieloma múltiplo (tratamento paliativo).
- Policitemia vera.

Contraindicações ^{3, 14}

- Hipersensibilidade a melfalana.
- Resistência prévia a melfalana.

Precauções ^{3, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - depressão grave da medula óssea, insuficiência renal, ou radioterapia ou quimioterapia prévias.
 - lactação (ver Apêndice B).
 - idosos (são mais Suscetíveis à imunossupressão; empregar doses mais baixas em relação a adultos jovens).
 - contagem de leucócitos inferior a 3.000/mm³ ou de plaquetas inferior a 100.000/mm³ (reduzir a dose ou suspender o tratamento).
 - malignidades secundárias.

- Produz amenorreia e infertilidade.
- É potencialmente mutagênico, carcinogênico e teratogênico.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{3, 14}

Adultos

Carcinoma epitelial de ovário

- 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).

Policitemia Vera

- De 6 a 10 mg diariamente, após 5 – 7 dias reduzir a dose para 2 – 4 mg diariamente até obter resposta satisfatória.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 14}

- A absorção: variável e incompleta; alimentos reduzem a absorção.
- Pico de concentração sérica: 2 horas.
- Metabolismo: hepático
- Meia-vida de eliminação: 1,5 horas.
- Excreção: fecal (20% a 50%) e renal (10% a 30% em forma não modificada).
- Não pode ser removido por diálise ou hemoperfusão.

Efeitos adversos ^{2, 3, 11}

- Leucopenia, trombocitopenia (os mais comuns), anemia hemolítica, falência da medula óssea (irreversível) agnucitose (1% a 10%).
- Vasculite.
- Alopecia, exantema, prurido
- Esterilidade, amenorreia.
- Estomatite, náusea, vômito (10%), diarreia, hepatite, icterícia, aumento das transaminases.
- Fibrose pulmonar, pneumonite intersticial.
- Doença neoplásica maligna secundária.
- Cistite hemorrágica.

Interações de medicamentos ³

- Ácido nalidíxico: pode resultar em aumento do risco de enterocolite hemorrágica necrótica. Monitorar para sinais e sintomas de enterocolite hemorrágica necrótica.
- Ciclosporina: o uso concomitante pode resultar em dano renal grave. Monitorar o paciente para sinais e sintomas de falência renal grave.
- Cisplatina: pode resultar em redução da eliminação renal da melfalana. Monitorar para sinais e sintomas de toxicidade da melfalana.

- Vacinas com vírus vivos: risco de infecção pelos vírus das vacinas é aumentado em pacientes utilizando mercaptopurina. Pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva não devem ser vacinados com vacinas com vírus vivos. Em pacientes com leucemia em remissão, evitar a vacinação por pelo menos três meses após o fim da quimioterapia.
- Vacina contra rotavírus: O uso concomitante de vacina contra rotavírus pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina com vírus vivos. A vacinação é contraindicada em pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva.

Orientações aos pacientes ^{2, 3}

- 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 apresentam infecções ou que tenham recebido vacinas com vacina de poliovírus oral.
- Alertar para não tomar mais ou menos da quantidade do medicamento prescrito pelo médico.
- Malfalana pode ser usado em combinação com outros agentes em vários regimes. Como resultado, a incidência e/ou gravidade dos efeitos adversos pode ser alterado e diferentes doses podem ser usadas.
- Notificar o médico caso ocorra vômitos ou sangramento incomum.
- Alertar para ter cuidado ao escovar os dentes, passar fio dental ou palito de dentes, usar barbeador ou cortador de unhas.
- Alertar para não tocar o interior dos olhos ou o interior do nariz ao menos que esteja com as mãos limpas.
- Orientar para que o tratamento seja interrompido se ocorrer leucopenia ou trombocitopenia.
- Manter fora do alcance de crianças.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 14}

- Armazenar sob refrigeração (2 a 8 °C) e ao abrigo da luz.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: pode ocorrer mielossupressão grave, resultando em infecções ou sangramentos. Melfalana é leucemiogênica em humanos. Produz aberrações cromossômicas *in vitro* e *in vivo*, portanto, o potencial mutagênico da melfalana em humanos deve ser considerado.

MERCAPTOPURINA

Larissa Niro

Na Rename 2010: item 6.1.2

Apresentação

- Comprimido 50 mg

Indicações ^{1-4, 12}

- Leucemia linfoblástica aguda (tratamento de indução e manutenção).
- Doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn)

Contraindicações ^{3, 4}

- Hipersensibilidade aos componentes da formulação da mercaptopurina.
- Resistência prévia a mercaptopurina ou tioguanina.

- Insuficiência hepática grave.
- Mielossupressão grave.
- Lactação.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - primeiro trimestre da gravidez (aumenta a incidência de aborto).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - uso concomitante de alopurinol (reduzir as doses de mercaptopurina).
 - idosos (são mais Susceptíveis aos efeitos da mielossupressão).
 - deficiência hereditária de tiopurina metiltransferase ou uso de fármacos que inibam essa enzima ou xantina oxidase (são mais Susceptíveis à imunossupressão).
 - doença hepática (aumenta o risco de toxicidade hepática).
 - porfiria.
- É potencialmente mutagênica, carcinogênica e teratogênica.
- Apresenta risco de pancreatite.
- Não administrar concomitantemente com azatioprina.
- Utilizar apenas após diagnóstico confirmado de leucemia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2, 3}

Adultos e crianças

Leucemia linfoblástica aguda

- Indução: 2,5 a 5 mg/kg/dia (100 a 200 mg), por via oral; se não houver nenhuma melhora clínica após 4 semanas aumentar a dose para 5 mg/kg, por via oral.
- Manutenção: 1,5 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral, em dose única; usualmente combinada com metotrexato.

Observação:

- Administrar preferentemente à noite para evitar recidiva.

Doença Inflamatória Intestinal

- 1,5 mg/kg/dia, via oral; ajustar a dose em caso de contagem de leucócitos abaixo de 4.500 e plaquetas abaixo de 100.000.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção: variável e incompleta, mais de 50% de mercaptopurina administrada é absorvida.
- É extensivamente distribuída pelos fluidos e tecidos do corpo.
- Pico sérico: 2 horas
- Distribuição: atravessa a barreira hematoencefálica, mas em quantidades insuficientes para tratar a leucemia das meninges.
- Metabolismo: hepático e mucosa gastrintestinal.
- Excreção: renal (7% a 39% em forma não-modificada).
- Meia-vida: 21 minutos (crianças) e 47 minutos (adultos).
- Removida pela diálise.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Mielossupressão, anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Hepatite, atrofia do fígado, cirrose, fibrose, encefalopatia, necrólise e insuficiência hepáticas.
- Hiperpigmentação da pele, erupção cutânea.
- Hiperuricemia.
- Estomatite, diarreia, perda de apetite, náuseas, vômitos, hemorragia gastrintestinal.
- Nefrotoxicidade.

Interações de medicamentos ¹⁻⁴

- Acenocumarol e varfarina: redução do efeito anticoagulante. O paciente deve ser monitorado quanto ao tempo de protombina por ocasião da introdução e descontinuação da mercaptopurina, bem como durante o tratamento. Ajustes na dose podem ser necessários para manter o nível desejado da anticoagulação.
- Alopurinol: aumenta os efeitos e a toxicidade da mercaptopurina. A dose da mercaptopurina deve ser reduzida de 33% a 25% da dose usual quando dada concomitantemente com alopurinol.
- Azatioprina: pode resultar em mielossupressão, distúrbios da função hepática e hepatotoxicidade. Mercaptopurina é um metabólito ativo da azatioprina. O uso concomitante deve ser evitado.
- Metotrexato: pode resultar em toxicidade pela mercaptopurina. Monitorar os pacientes para sinais e sintomas de toxicidade pela mercaptopurina (náuseas, vômitos, leucopenia).
- Olsalazina: pode resultar em aumento do risco de supressão da medula óssea. Usar a menor dose possível de cada medicamento e monitorar o paciente para supressão da medula óssea, especialmente leucopenia.
- Vacinas com vírus vivos: risco de infecção pelos vírus das vacinas é aumentado em pacientes utilizando mercaptopurina. Pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva não devem ser vacinados com vacinas com vírus vivos. Em pacientes com leucemia em remissão, evitar a vacinação por pelo menos três meses após o fim da quimioterapia.
- Vacina contra rotavírus: pode resultar em aumento do risco de infecção pelos vírus da vacina. A vacinação é contraindicada em pacientes recebendo quimioterapia imunossupressiva.

Orientações aos pacientes ^{2, 3}

- 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 vacinas com vacina de poliovírus oral.
- Alertar para ter cuidado ao utilizar terapia com combinação com outros medicamentos, tomar cada um no horário certo.
- Avisar o médico se ocorrer vômitos logo após a administração da droga.
- Avisar o médico imediatamente se ocorrer sangramento incomum ou lesão.
- Ensinar cuidado ao usar escova de dentes, fio dental, palito de dentes, objetos cortantes como barbeadores e cortador de unhas, visando evitar sangramento.
- Não tocar os olhos ou o interior do nariz ao menos que esteja com as mãos limpas.
- Utilizar métodos contraceptivos efetivos enquanto fazer uso de mercaptopurina. Em casos da ocorrência de gravidez, informar seu médico.
- Manter fora do alcance de crianças.
- A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente, baseadas na resposta clínica e aparecimento e gravidade da toxicidade.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar preferentemente entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado, protegido de luz e umidade.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

MESILATO DE DESFERROXAMINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 8.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg

Indicações ^{1, 2}

- Intoxicação por ferro (diagnóstico e tratamento).
- Tratamento de intoxicação por alumínio ocasionado por tratamento dialítico crônico.

Contraindicações ²⁻⁴

- Anemia.
- Insuficiência renal grave e anúria.
- Gravidez (ver Apêndice A).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças com idade inferior a 3 anos (pode ocorrer retardo do crescimento).
 - lactação.
 - encefalopatia por alumínio (pode ser exarcebada).
- Usar desferroxamina apenas quando houver sinais clínicos de intoxicação por ferro ou a concentração sérica de ferro for acima de 450 microgramas/dL.
- Quantidades de ferro acima de 20 mg/kg (em ferro elementar) são consideradas tóxicas; a partir de 200 mg/kg são provavelmente letais, exigindo tratamento imediato.
- Realizar exames de acuidade visual e auditiva periódicos durante o tratamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Adultos e crianças

Diagnóstico da intoxicação por ferro

- Dose de 500 mg, por via intramuscular. Se houver ferro livre circulante, a urina ficará com cor de vinho rosado.

Tratamento da intoxicação aguda por ferro

- Dose de 15 mg/kg/hora, em infusão venosa lenta, inicialmente, reduzindo após 4 a 6 horas, não excedendo 80 mg/kg em 24 horas, por 24 a 48 horas.
- Ou então, pode ser feito por via intramuscular, como dose única, de 2 g para adultos e 1 g para crianças.

Tratamento da intoxicação crônica por ferro

- Dose de 20 a 60 mg/kg/dia, por via subcutânea ou em infusão intravenosa contínua, por 3 a 7 dias por semana.

Tratamento de intoxicação por alumínio

- Dose de 5 mg/kg, em infusão venosa contínua, durante a última hora da sessão de diálise, 1 vez por semana.

Notas:

- Níveis séricos de ferro, dosados 2 a 4 horas após a ingestão, correlacionam-se bem com intensidade da intoxicação. Dosagem feita 6 ou mais horas após ingestão não é confiável.
- Para ser efetivo, o tratamento da intoxicação aguda por ferro deve iniciar em 12 a 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 ferropéxica, a urina do paciente adquirirá tonalidade rosada.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida de eliminação: 6 horas

Efeitos Adversos ¹⁻⁴

- Ruborização, eritema generalizado, urticária, hipotensão (injeção em bolo) e choque anafilático.
- Disúria, insuficiência renal.
- Câibras, artralgia e mialgia
- Perda da acuidade visual e auditiva; cegueira (quando usado em altas doses por tempo prolongado).
- Asma, febre, cefaleia.
- Arritmia e convulsão, taquicardia.
- Infecção por *Yersinia* ou mucomicose.
- Hepatite, quando associado a tratamento dialítico.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Levomepromazina: o uso concomitante é contraindicado.
- Proclorperazina: o uso concomitante pode causar inconsciência e não é recomendado.

Aspectos farmacêuticos ³

- É estável à temperatura ambiente (15 a 30 °C) e protegido de luz por 1 semana.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Após reconstituição em condições assépticas validadas a solução é estável por 24 horas à temperatura ambiente. Não colocar sob refrigeração. Descartar porção não utilizada.
- Para uso intravenoso, a solução reconstituída deve ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, glicose a 5% ou solução de Ringer + lactato.

ATENÇÃO: infusão venosa lenta previne hipotensão, taquicardia, bradicardia, distúrbio gastrointestinal, náusea, perda aguda e temporária da visão, afasia, agitação, cefaleia, palidez, depressão do SNC incluindo coma e insuficiência renal aguda. Remoção cirúrgica é recomendada em ingestão maciça de ferro com formação de bezoar. A urina pode ficar vermelha.

MESILATO DE PRALIDOXIMA

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 8.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 200 mg.

Indicação ¹⁻⁴

- Intoxicação por organofosforados.

Contraindicações ²⁻⁴

- Hipersensibilidade à pralidoxima.
- Intoxicações por carbamatos ou organofosforados que não tenham atividade anticolinesterásica.

Precauções ^{2,4}

- Usar com cuidado nos casos de:
- insuficiência renal (ver Apêndice D).
- miastenia grave (pode precipitar crise miastênica).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.
- Pralidoxima não é eficaz em intoxicações por fósforo ou fosfatos inorgânicos.

Esquemas de administração ^{2,4}**Crianças**

- intoxicação moderada a grave: 25 mg/kg iniciais, por via intravenosa, seguidos de infusão de 10 a 20 mg/kg/hora. Ou administração intermitente: 25 a 50 mg/kg, repetidos em 1 a 2 horas e então a intervalos de 10 a 12 horas, se necessário, ou em 1 hora se persistirem fraqueza e fasciculações. A infusão contínua lenta pode prevenir taquicardia, laringoespasma e rigidez muscular. Também é cabível a via intramuscular.

Adultos

- 1 a 2 g, por via intravenosa ou intramuscular, ou diluídos em 100 mL de soro fisiológico, por infusão durante 15 a 30 minutos ou por injeção intravenosa não excedendo 200 mg/minuto, após efeito da atropina e restabelecimento de via aérea funcional.
- Repetir após 1 hora e a cada 8 a 12 horas, se necessário. Em intoxicações graves, usam-se 200 a 500 mg/hora, em infusão intravenosa contínua, contra resposta.

Notas:

- A atropina deve ser administrada antes da pralidoxima.
- Dose de atropina para adultos: 2 mg, por vias intravenosa ou intramuscular, repetida por 2 vezes a cada 10 minutos, se necessário. Não administrar mais de 3 doses.
- Dose de atropina para crianças: 0,02 a 0,05 mg/kg, a cada 5 a 10 minutos

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3,4}

- Início de efeito, na administração intravenosa: 1 hora.
- Duração de efeito: curta, pode ser necessário readministração.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 3 horas
- Metabolismo: fígado.
- Excreção: renal. Tanto a alcalinização como a acidificação da urina reduzem a excreção.

Efeitos adversos ^{3,4}

- Taquicardia, rigidez muscular, laringoespasma e hiperventilação (com infusão intravenosa rápida)
- Hiperemia conjuntival, hemorragia subconjuntival (uso intramuscular)
- Bloqueio neuromuscular transitório (altas doses).
- Tontura, distúrbios visuais, náusea, cefaleia, hiperventilação e fraqueza muscular.

Interações de medicamentos ⁴

- Atropina: em uso concomitante a pralidoxima deve-se reduzir a dose de atropina (por isto é usado como adjuvante).
- Barbitúricos, tiamina: aumento de efeito de pralidoxima.
- Mevacúrio e suxametônio: uso concomitante com pralidoxima acelera a reversão do bloqueio neuromuscular.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura ambiente, de 15 a 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 da exposição, dependendo do organofosforado envolvido. Infusão intravenosa lenta previne taquicardia, laringoespasma e rigidez muscular

MESNA

Larissa Niro

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 6.3

Apresentações

- Solução injetável 100 mg/mL.
- Comprimidos 400 mg e 600 mg

Indicação ²⁻⁴

- Profilaxia de cistite hemorrágica induzida por ifosfamida ou ciclofosfamida.

Contraindicação ^{2,3}

- Hipersensibilidade à mesna ou a outros compostos tióis.

Precauções ³

- Usar com cuidado no caso de lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ²⁻⁴

Adultos

Regime intravenoso com infusão intermitente de ifosfamida ou ciclofosfamida:

- Profilaxia da cistite hemorrágica, induzida pela ifosfamida ou ciclofosfamida: a mesna deve ser administrada em uma dose equivalente a 20% da dose de ifosfamida (p/p), no momento em que a ifosfamida for administrada, em bolo intravenoso, de 4 a 8 horas depois de cada dose de ifosfamida. A dose diária total de mesna deve ser igual a 60% da dose de ifosfamida.

Regime de dose intravenosa/oral:

- Profilaxia da cistite hemorrágica, induzida pela ifosfamida ou ciclofosfamida: mesna é administrado como uma única dose intravenosa de um bolo igual a 20% da dose ifosfamida (p/p) seguida por duas doses de mesna comprimidos, cada dose equivalente a 40% da dose de ifosfamida (p/p) administrada em 2 e 6 horas após cada dose de ifosfamida. A dose diária total de mesna é igual a 100% da dose ifosfamida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3,4}

- Excreção: renal como metabólito (33%) e fármaco não modificado (32%).
- É eliminada rapidamente do plasma e a maior parte da dose é excretada pelos rins dentro de 4 horas.

Efeitos adversos ^{2,3}

- Náuseas, vômitos, cólicas, diarreia.
- Fadiga, cefaleia, depressão, irritabilidade.
- Dores nos membros e articulações.
- Hipersensibilidade (rara), exantema.
- Hipotensão, taquicardia.
- Hipopotassemia, nefrotoxicidade.

Interações de medicamentos ³

- Varfarina: pode resultar no aumento do risco de sangramento. Monitorar estreitamente o tempo de protrombina. Se necessário, ajustar a dose de varfarina.

Orientações aos pacientes ³

- Pacientes recebendo mesna devem ser supervisionados por um médico experiente em câncer.
- A injeção de mesna foi desenvolvida como um agente inibidor da cistite hemorrágica causada pela ifosfamida. Ela não impedirá nem aliviará algumas das outras reações de toxicidade associadas à terapia da ifosfamida.
- Não impede a cistite hemorrágica em todos os pacientes. Até 6% dos pacientes tratados com mesna desenvolveram hematúria. Se a hematúria ocorrer enquanto estiver administrando mesna com ifosfamida de acordo com a programação de doses recomendadas, dependendo da gravidade da hematúria, a redução da dose ou descontinuação da terapia com ifosfamida pode ser necessária.
- A dose do medicamento será diferente para pacientes diferentes. Siga as especificações do seu médico.
- Aumentar a ingestão de líquidos por dia para aumentar o volume de urina para manter os rins e bexiga funcionando bem e ajudar a evitar problemas renais.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar o comprimido e a solução injetável à temperatura ambiente, entre 15 e 30° C, ao menos que haja outra especificação do produtor.
- Administração oral: pacientes os quais tenham vômito no prazo de 2 horas após ter tomado mesna por via oral devem repetir a dose ou receber mesna por via intravenosa.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Administração intravenosa: pode ser diluída com solução de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9% ou Ringer + lactato para uma concentração final de 20 mg/mL, administrar como injeção em bolo.
- Incompatibilidade: não há nenhuma evidência de degradação da mesna quando armazenada em solução com ifosfamida em sacos de infusão de polietileno sob temperatura ambiente por 7 horas ou em seringas de polipropileno sob temperatura ambiente ou a 4 °C por quatro semanas. Entretanto, nos últimos estudos, as concentrações de ifosfamida caíram mais ou menos 3% após 7 dias e 12% após 4 semanas em ambas as temperaturas. Outro estudo encontrou que as misturas de mesna com ciclosporina em sacos de infusão de polietileno eram estáveis por 48 horas em 4 °C e por 6 horas sob temperatura ambiente. Foi relatado que mesna é incompatível com os compostos de platina tais como carboplatina e cisplatina.
- Estabilidade: as soluções diluídas de mesna estão quimicamente e fisicamente estáveis por 24 horas a 25 °C. Entretanto, recomenda-se que as soluções diluídas sejam refrigeradas e usadas dentro de 6 horas. Porque a exposição do oxigênio faz com que a mesna seja oxidada a dimesna, qualquer parcela não utilizada de uma ampola deve ser descartada.
- Os agentes alquilantes tais como a ciclofosfamida e a ifosfamida podem causar cistite hemorrágica. A mesna pode reduzir esta toxicidade enquanto reage com os metabólitos que causam os efeitos adversos no urotélio. O medicamento é administrado por via intravenosa ao mesmo tempo em que o agente alquilante e repetida após 4 e 8 horas.

METFORMINA (ver CLORIDRATO DE METFORMINA)

METILDOPA

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14.4.2

Apresentação

- Comprimido 250 mg.

Indicação ¹⁻⁴

- Hipertensão crônica leve a moderada na gravidez.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade à metildopa.
- Doença hepática ativa.
- Pacientes em uso de inibidor da monoamina oxidase (IMAO).
- Feocromocitoma.
- Porfiria.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipotensão, insuficiência cardíaca congestiva, edema, anemia hemolítica, doença cerebrovascular, insuficiência hepática, insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - pacientes em diálise.
 - lactação.
- Evitar interrupção abrupta.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Gestantes

- Iniciar com 250 mg 2 a 3 vezes ao dia. Aumentar, se necessário, a cada 2 dias até o máximo de 3 g/dia. Manutenção: 0,5 a 2 g em 2 a 4 doses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Biodisponibilidade: 25% a 50%
- Início da ação: 3 a 6 horas.
- Pico de efeito: 6 a 9 horas.
- Duração do efeito: 12 a 24 horas.
- Metabolismo Hepático (50%), metabólitos com atividade indefinida.
- Excreção: renal (70%) e fecal (30% a 50%).
- Meia-vida de eliminação: 75 a 80 minutos.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hipotensão postural, hipertensão de rebote na retirada.
- Sedação, distúrbio do sono, cefaleia (9%), vertigens e tonturas (15%).
- Depressão, sinais e sintomas psicóticos
- Diminuição libido (7% a 14%)
- Xerostomia.
- Hepatotoxicidade.
- Anemia hemolítica (10% a 20%).
- Febre (1% a 3%).

Interações de medicamentos ³

- Betabloqueadores podem aumentar o efeito da metildopa. Monitorar pressão arterial na situação de risco, sinais e sintomas específicos.
- Ferro, fenilpropanolamina, pseudoefedrina podem diminuir o efeito da metildopa. Monitorar frequência cardíaca, arritmia, sinais e sintomas específicos.

- Haloperidol pode ter o efeito/toxicidade aumentado pela metildopa. Monitorar neurotoxicidade, sinais e sintomas específicos. Se necessário, substituir o anti-hipertensivo.
- Inibidores da monoamina oxidase (MAO): contraindicado o uso concomitante.

Orientações aos pacientes ³

- 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.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.
- Pressão alta pode não ter sintoma, não deixar de usar o medicamento sem falar com o médico.
- Evitar realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora, como operar máquinas e dirigir.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura entre 15 e 30 °C, proteger da umidade.

METILPREDNISOLONA (ver SUCCINATO SÓDICO DE METILPREDNISOLONA)

METILSULFATO DE NEOSTIGMINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 1.3

Apresentação

- Solução injetável 0,5 mg/mL

Indicações ^{1, 3, 8}

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

Contraindicações ¹⁻⁴

- Cirurgia intestinal ou vesical recentes.
- Obstrução intestinal, urinária ou peritonite.
- Uso após suxametônio.
- Pneumonia.
- Hipersensibilidade à neostigmina.

Precauções ^{2-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - asma brônquica, infecções do trato urinário, arritmias cardíacas, hipotensão, úlcera péptica, epilepsia, parkinsonismo e hipertireoidismo.
 - insuficiência renal.
 - miastenia grave (doses altas de neostigmina podem prejudicar a transmissão neuromuscular e precipitar crise colinérgica).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Para reduzir efeitos muscarínicos, empregar sulfato de atropina por via intravenosa, na dose de 0,6 mg a 1,2 mg (adultos) ou 25 microgramas/kg (crianças), antes ou juntamente com a neostigmina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ^{1, 3}

Crianças

Reversão do bloqueio neuromuscular não-despolarizante

- 0,04 mg/kg, por injeção intravenosa, durante 1 minuto.

Miastenia grave

- Diagnóstico: 0,05 mg/kg por via intravenosa ou intramuscular.
- Tratamento: 0,01 a 0,05 mg/kg, por vias intravenosa, subcutânea ou intramuscular, a cada 2 a 4 horas. Equipamento para ressuscitação deve estar disponível. Dose de manutenção: 1 mg/kg a cada 8 horas. Dose máxima: 10 mg/dia.

Adultos

Reversão do bloqueio neuromuscular não-despolarizante

- 2,5 mg, por injeção intravenosa, durante 1 minuto. Seguidos, se necessário, por suplementações de 0,5 mg. Dose total máxima de 5 mg.

Miastenia grave

- Diagnóstico: 0,02 mg/kg, em dose única, por via intramuscular.
- Tratamento: 0,5 a 2,5 mg/dose, por vias intravenosa, subcutânea ou intramuscular, a cada 1 a 3 horas. Dose máxima: 10 mg/dia.

Retenção urinária pós-operatória

- 500 microgramas, por via subcutânea ou intramuscular. Depois do esvaziamento vesical, continuar com 0,5 mg a cada 3 horas, empregando pelo menos 5 doses. Dose máxima: 180 mg/dia.

Nota:

- Em casos graves neostigmina pode ser dada a cada 2 horas. A dose máxima tolerada é de 180 mg por dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2-4, 8}

- Resposta inicial: 1 minuto (intravenosa) e 20 a 30 minutos (intramuscular).
- Pico de resposta: 20 minutos.
- Duração de dose única: 20 a 30 minutos por via intravenosa. 1 a 2 horas (intravenosa) e 2,5 a 4 horas (intramuscular).
- Metabolismo: hidrólise por colinesterases e também no fígado.
- Distribuição: atravessa a placenta e quantidades muito pequenas chegam ao leite materno.
- Excreção: renal (50% na forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1-4, 8}

- Hipersalivação, flatulência, aumento das secreções gástricas, náusea e vômito, cólicas abdominais, diarreia, aumento da motilidade intestinal.
- Anafilaxia e outras reações alérgicas
- Bradicardia, bloqueio atrioventricular, hipotensão, síncope, taquicardia.
- Diaforese, exantema, urticária.
- Aumento da motilidade uterina.
- Urgência urinária.
- Lacrimejamento, miose, distúrbios visuais.
- Artralgia, câibras, fasciculação, espasmos musculares.
- Fraqueza, tontura, disartria, cefaleia, perda da consciência, convulsões, sonolência.
- Broncoespasmo, dispneia, depressão e síncope respiratórias.

Interações de medicamentos ³

- Suxametônio (succinilcolina): aumento do bloqueio neuromuscular. Evitar suxametônio durante anestesia em pacientes recebendo neostigmina.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Manter à temperatura controlada, até 25 °C. Proteger da luz.

ATENÇÃO: neostigmina produz efeito terapêutico por até 4 horas. Sua acentuada ação muscarínica é uma desvantagem e pode ser necessária a administração de fármacos antimuscarínicos como atropina ou propantelina para prevenir cólica, diarreia ou salivação excessiva.

METILTIONÍNIO (ver CLORETO DE METILTIONÍNIO)

METOCLOPRAMIDA (ver CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA)

METOPROLOL (ver SUCCINATO DE METOPROLOL OU TARTARATO DE METOPROLOL)

METOTREXATO E METOTREXATO DE SÓDIO

Larissa Niro

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: itens 3.3, 6.1.2 e 7.1

Apresentação

- Comprimido 2,5 mg.
- Solução injetável 25 mg/mL e 100 mg/mL.

Indicações¹⁻⁴

- Artrite reumatoide grave e artrite reumatoide juvenil poliarticular (restrito a casos não responsivos a corticosteroides).
- Câncer de cabeça e pescoço, tipo epidermoide (isoladamente ou associado a outros quimioterápicos).
- Câncer de mama metastático.
- Câncer de pulmão (isoladamente ou associado a outros quimioterápicos).
- Leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemia meníngea, linfoma não-Hodgkin linfoblástico, linfoma de Burkitt e linfossarcoma.
- Micose fungoide avançada.
- Neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma e mola hidatiforme).
- Osteossarcoma não-metastático e sarcoma osteogênico.
- Psoríase grave não responsiva às terapias convencionais.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao metotrexato.
- Psoríase/artrite reumatoide concomitante com alcoolismo e doença hepática crônica (inclusive por alcoolismo).
- Psoríase/artrite reumatoide concomitante com discrasias sanguíneas preexistentes ou evidências laboratoriais de síndrome de imunodeficiência.
- Derrame pleural significativo ou ascite.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - crescimento tumoral rápido (pode ocorrer síndrome da lise tumoral).
 - mulheres e homens em idade fértil.

- lactação (ver Apêndice B).
- Manter paciente em bom estado de hidratação.
- Doses elevadas de metotrexato requerem profilaxia com folinato de cálcio, para reverter os efeitos tóxicos do antineoplásico.
- Doses elevadas ou terapia intratecal com metotrexato obrigatoriamente não devem ser formuladas com diluentes contendo conservantes.
- Anti-inflamatórios não-esteroides não devem ser administrados antes ou simultaneamente a altas doses de metotrexato.
- O uso do metotrexato está associado a toxicidade neurológica (leucoencefalopatia, convulsões), pulmonar (tosse seca, pneumonite) e gastrointestinal (vômito, diarreia e estomatites).
- Podem ocorrer reações de pele graves (algumas vezes fatais) e o desenvolvimento de linfomas malignos.
- Interromper o tratamento se surgir mielossupressão ou em pacientes que necessitem do uso de antimicrobianos.

Esquema de administração ^{2, 3}

Crianças

Artrite reumatoide juvenil pluriarticular

- Dose única de 10 mg/m²/semana, por via oral, ajustando gradualmente até alcançar resposta ótima.

Leucemia linfoblástica aguda: indução e remissão

- 3,3 mg/m²/dia via intravenosa e prednisona 60 mg/m²/dia, por via oral, dados por 4 a 6 semanas. Manutenção: 30 mg/m² por semana, por via oral, ou, intramuscular, divididas em 2 doses.

Leucemia meníngea

- 1 mg/mL de metotrexato, diluídos em solução injetável de cloreto de sódio 0,9% livres de conservantes, administrado por via intratecal. Soluções aquosas de metotrexato até 2,5 mg/mL têm sido utilizadas.

Linfomas não-Hodgkin linfoblástico

- 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, 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 por via intravenosa), 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.

Doença de Crohn

- 17 mg/m², por via intramuscular ou subcutânea (faixa de 11,9 a 22,5 mg/m²) em combinação com prednisolona 1,12 mg/kg/dia, por via oral, (até 1,6 mg/kg/dia) têm sido usadas em crianças com doença de Crohn recorrente ou não responsiva a azatioprina.

Adultos

Artrite reumatoide grave

- 7,5 a 15 mg/semana, por via intramuscular. Em dose única ou dividida em 3 doses de 2,5 mg cada 12 horas por semana.

Artrite reumatoide juvenil pluriarticular

- Dose inicial de 10 a 15 mg/dia, por via oral, uma vez por semana, aumento de 5 mg/semana a cada 2 a 3 semanas. Máximo de 20 a 30 mg/semana (consenso de base).

Câncer de mama metastático clássico

- Ciclofosfamida 100 mg/m², por via oral, nos dias de 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 cabeça e pescoço – tipo epidermoide (isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos)

- 1 mg de vincristina, por via intravenosa, nos dias 1 e 2; 10 mg de metotrexato, por via oral, nos dias 3 e 4.

Câncer de pulmão (isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos)

- Doses variam amplamente de 15 a 30 mg/dia, por via oral ou intravenosa, até 12 a 15 g/m²/dose, por infusão intravenosa, durante 4 horas.

Micose fungoide avançada (isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos)

- Em monoterapia, a dose recomendada no início é de 5 a 50 mg, uma vez por semana. Para os pacientes que responderem mal ao tratamento semanal, alterar para 15 a 37,5 mg, por via intramuscular, 2 vezes por semana.

Neoplasma trofoblástico gestacional (coriocarcinoma e mola hidatiforme)

- 15 a 30 mg/dia, por via oral ou 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, em bolo intravenoso, seguido de 200 mg/m², por infusão intravenosa contínua, por 12 horas, seguidos de 4 doses de ácido folínico 15 mg cada 12 horas.

Leucemia linfoblástica aguda (indução e remissão)

- 3,3 mg/m²/dia, por via oral ou intravenosa ou intramuscular, e prednisona 60 mg/m²/dia, por via oral. Manutenção: 30 mg/m², por via oral ou intramuscular, por semana, divididas em 2 doses.

Leucemia meníngea

- 12 mg/dia, via intratecal, administrados em intervalos de 2 a 5 dias até que a contagem de células no líquido cérebro-espinhal 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 (MIME). Repetir os ciclos a cada 3 semanas por até 1 ano.

Linfoma de Burkitt (estádios I e II)

- 10 a 25 mg/dia, por via oral, por 4 a 8 dias. Em combinação com outros agentes antineoplásicos em vários ciclos com intervalos de 7 a 10 dias cada um. Regime CODOX-M (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metotrexato, por via oral, e metotrexato intratecal) alternado com regime IVAC (ifosfamida, mesna, citarabina e metotrexato intratecal).

Linfossarcoma (estádio III)

- 0,625 a 2,5 mg/kg/dia em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Linfoma primário do SNC

- 100 mg/kg em infusão intravenosa (cerca de 3 horas) cada 2 semanas por 2 a 3 ciclos, ou até observar progressão da doença.

Antecedência de casos de micose fungoide (estádios tardios)

- 2,5 a 10 mg/dia, por via oral, ou 5 a 50 mg/semana, por via intramuscular, ou 15 a 37,5 mg, por via intramuscular, duas vezes por semana.

Osteossarcoma não metastático, sarcoma osteogênico

- Ciclos semanais com metotrexato 12 g/m², por infusão intravenosa contínua, por 4 horas, combinado com doxorrubicina 50 mg/m²/dia, por via intravenosa, cisplatina 100 mg/m²/dia, por via intravenosa, bleomicina 15 U/m², por via intravenosa, 2 vezes no dia, ciclofosfamida 600 mg/m², por via intravenosa, 2 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 1000 micromolar. Ácido folínico 15 mg, por via oral, cada 6 horas até que se completem 10 doses, começando 24 horas após o início da infusão com metotrexato.

Aborto terapêutico (gravidez até a 7ª. semana)

- Metotrexato em dose única de 50 mg/m², por via intramuscular. Sete dias após, 800 microgramas de misoprostol intravaginal. A dose de misoprostol pode ser repetida se o aborto não ocorrer.

Gravidez cervical (ectópica)

- Metotrexato 1 mg/kg/dia, por via intramuscular, alternado com ácido folínico 0,1 mg/kg/dia durante quatro dias.

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 via 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção oral: dose-dependente, bem absorvida em doses menores que 30 mg/m², a absorção é significativamente menor em doses maiores que 80 mg/m².
- Biodisponibilidade: oral, (em doses menores que 30 mg/m²) mais ou menos 60%. Alimentos retardam a absorção e reduzem o pico de concentração.
- Distribuição: penetra no líquido ascítico e efusões, agindo como depósito e assim aumenta a toxicidade. Atravessa a placenta. Detectado em pequenas quantidades no leite materno e na saliva. Quantidades insignificantes atravessam a barreira hematoencefálica; são opções para penetração no SNC, a administração oral de altas doses ou a utilização da via intratecal.
- Excreção: renal (80% a 90%), biliar (10%) ou fecal.
- Meia-vida de eliminação: dose dependente, doses menores que 30 mg/m² entre 3 e 10 horas, doses maiores 8 a 15 horas.

Reações adversas ¹⁻³

- Mielossupressão, equimose, anemia, neutropenia.
- Pneumonia intersticial; edema pulmonar; fibrose pulmonar, dor pleurítica.
- Distúrbios gastrintestinais (se ocorrer estomatite e diarreia parar o tratamento), perda de apetite, náuseas, vômitos, hemorragia gastrintestinal.
- Hepatotxicidade, hepatite, atrofia do fígado, cirrose hepática, fibrose hepática, necrólise hepática, falência do fígado.
- Osteoporose, artralgias, mialgia.
- Irritação ocular, visão obscurecida.
- Precipitação de diabetes melito, hiperuricemia.
- Doença inflamatória da membrana mucosa, reações anafiláticas, urticária, vasculite, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, alterações na pigmentação da pele, telangiectasia, necrólise epidérmica tóxica, alopecia, úlcera de pele, reações de pele, erupção cutânea, fotossensibilidade.
- Aracnoidite – com a administração intratecal, vertigem, sonolência, mal-estar, cefaleia, alterações no humor, sensações cranianas anormais.
- Falência renal, hematúria, disúria, supressão das gônadas e infertilidade, distúrbios menstruais, vaginites, impotência, perda da libido.

Interações de medicamentos ³

- Anti-inflamatórios não-esteroides: podem resultar em toxicidade pelo metotrexato, incluindo leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade e ulceração de mucosas. O uso concomitante com altas doses de metotrexato (terapia antineoplásica) deve ser evitado, no entanto, se necessário, monitorar para mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. Em outras indicações clínicas (doses de metotrexato entre 7,5 a 15 mg/semana) o uso concomitante aos AINE tem sido bem tolerado.
- Dantroleno: pode aumentar o risco de toxicidade ao metotrexato. Usar com cautela; monitorar concentrações plasmáticas de metotrexato e sinais e sintomas de toxicidade de metotrexato, incluindo hepatotoxicidade, insuficiência renal, trombopenia grave e mucosite.
- Doxiciclina: pode resultar em toxicidade pelo metotrexato. Se o uso concomitante for necessário, monitorar para toxicidade do metotrexato, especialmente quando este for dado em altas doses. Uma alternativa à doxiciclina deve ser considerada.
- Fenitoína: pode ter sua efetividade reduzida e aumento da toxicidade pelo metotrexato. As concentrações plasmáticas de fenitoína devem ser monitoradas para manter o efeito anticonvulsivante. Monitorar contagem sanguínea, função renal e surgimento de ulcerações mucosas.
- Leflunomida: pode resultar no aumento do risco de toxicidade hepática e de medula óssea. Monitorar mensalmente a contagem sanguínea; se sinais de mielotoxicidade surgirem, a leflunomida deve ser interrompida e o paciente tratado com colestiramina ou carvão ativado; para hepatotoxicidade monitorar mensalmente a função hepática.
- Omeprazol: pode resultar no aumento do risco de toxicidade pelo metotrexato. Omeprazol deve ser descontinuado temporariamente durante o uso de metotrexato.
- Penicilinas (incluindo as semissintéticas): podem resultar no aumento do risco de toxicidade pelo metotrexato. Evitar o uso concomitante. Se a associação for necessária, considerar a redução na dose do metotrexato e o monitoria das concentrações plasmáticas; observar sinais de toxicidade pelo metotrexato.
- Pristinamicina: pode aumentar o risco de toxicidade ao metotrexato. Evitar a administração concomitante. Se a associação for necessária, monitorar concentrações plasmáticas e sinais e sintomas de toxicidade de metotrexato.
- Salicilato de bismuto: pode resultar em toxicidade pelo metotrexato. O uso intermitente em baixas doses de salicilato de bismuto parece não ter importância clínica nessa situação. O paciente deve ser monitorado para toxicidade se esses fármacos forem usados concomitantemente.
- Sulfonamidas: podem resultar no aumento do risco de toxicidade pelo metotrexato. Se possível evitar o uso concomitante. Se a associação for necessária, monitorar intensamente o paciente para anormalidades hematológicas. Ácido fólico deve ser usado para tratar anemia megaloblástica.
- Tamoxifeno: pode resultar no aumento do risco de tromboembolias. Se o uso concomitante for necessário avaliar a relação risco-benefício.
- Triantereno: pode resultar em mielossupressão. O uso concomitante deve ser evitado. Se a associação for necessária, deve ser feito o monitoria periódico da contagem sanguínea, função renal e hepática.
- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

- Varfarina: pode aumentar o risco de hemorragia. Se o uso concomitante for necessário, monitorar o tempo de protrombina e acompanhar de perto para sinais de hemorragia.

Orientações ao paciente ³

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar: história prévia de hipersensibilidade ao metotrexato, gravidez e lactação.
- Considerar doenças como varicela, herpes zoster, insuficiência renal e hepática, infecções, mucosite oral, úlcera péptica, colite ulcerativa.
- Crianças e idosos são mais sensíveis e predispostos aos efeitos adversos ao metotrexato.
- Nenhum outro medicamento deve ser tomado concomitantemente ao metotrexato sem conhecimento do médico.
- Aumentar a ingestão de líquidos.
- Evitar o uso de bebidas alcoólicas.
- Não interromper o uso na presença de náuseas e vômitos.
- Notificar o médico se surgirem tosse seca improdutiva e persistente, sinais de hemorragias (nasal, gengival, pele, urina, fezes escurecidas).
- Evitar vacinas, especialmente contra poliovírus, ou contato com pessoas próximas que receberam a vacina (usar máscara de proteção).
- Cuidar para não se envolver em situações que determinem cortes e lesões, ou que exponham olhos e mucosas à infecção.
- 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, disúria.
- Sempre utilizar filtros de proteção solar, pois a exposição direta ao sol pode determinar o aparecimento de manchas na pele.

Aspectos farmacêuticos ³

Solução injetável

- Armazenar preferentemente entre 15 ° e 30 °C, protegido da luz.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O metotrexato pode ser administrado pelas vias intravenosa, intramuscular, intratecal, intrarterial, intraventricular. Utilizar diluente adequado para cada via e recomendado pelo produtor.
- Para uso por via intravenosa ou intramuscular, o metotrexato pode ser diluído com 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 para uso em altas doses devem ser preparadas somente com solução injetável de glicose 5%.
- Após diluição, a solução de metotrexato, para uso por via intravenosa ou intramuscular, mantém-se estável por 24 horas a temperaturas entre 21 e 25 °C. A solução sem conservantes deve ser utilizada imediatamente após o preparo e as sobras descartadas.
- Para uso intratecal, recomenda-se que as soluções de metotrexato estejam livres de conservantes. O preparo deve ocorrer imediatamente antes da administração. O diluente recomendado é a solução injetável de cloreto de sódio 0,9%. A solução diluída não deve ultrapassar a concentração de 1 mg/mL de metotrexato base.
- Ou então, 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 sob temperaturas entre 4 e 23 °C, protegido da luz.

- As soluções injetáveis de metotrexato podem ser misturadas às soluções dos seguintes fármacos: ciclofosfamida, citarabina, fluoruracila, cloridrato de hidroxizina, mercaptopurina sódica, cloridrato de ondansetrona, bicarbonato de sódio, cloridrato de vancomicina, sulfato de vincristina. Para compatibilidade em equipo Y ou seringas, e soluções de nutrição parenteral, consultar a literatura.

Comprimido

- Armazenar preferentemente entre 15 ° e 30 °C, em recipiente bem fechado, protegido da luz. Não congelar.
- 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 estoque deve ser determinada levando em conta a estabilidade individual dos componentes;
 - A estabilidade da solução extemporânea de metotrexato é de até 30 dias, se conservada a 4 °C em frasco de vidro escuro;
- A bentiromida utilizada no teste de função pancreática pode interagir com o metotrexato elevando as concentrações plasmáticas deste fármaco.

ATENÇÃO: este medicamento apresenta um número elevado de interações. Deve ser realizada uma pesquisa específica sobre este aspecto quando se considerar a terapia com metotrexato, bem como ao introduzir ou descontinuar outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

METRONIDAZOL E BENZOILMETRONIDAZOL

Maria Inês de Toledo e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: itens 5.1.12, 5.6.2.1, 16.3 e 20.2

Apresentações

- Comprimido 250 mg e 400 mg.
- Solução injetável 5 mg/mL.
- Suspensão oral 40 mg/mL (na forma de benzoilmetronidazol).
- Gel vaginal 100 mg/g.
- Gel vaginal 10%.

Indicações ¹

- Infecções por bactérias anaeróbias (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Clostridium* – incluindo *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*, incluindo *Bacteroides fragilis*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori* e *Campylobacter fetus*).
- 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 antissecretóres).

Contraindicações ^{1, 3, 4}

- Dependência crônica de álcool.
- Hipersensibilidade ao metronidazol.
- Primeiro trimestre da gravidez.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - ingestão de álcool (produz reações do tipo dissulfiram – náusea, vômito, cólica abdominal, alteração do paladar e cefaleia).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Associa-se a risco de neuropatia periférica.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração¹⁻³

Neonatos

Infecções por bactérias anaeróbias

- Dose inicial 15 mg/kg, por via intravenosa. Após 24 horas (de termo) ou 48 horas (prematurados), seguir com 7,5 mg/kg, a cada 12 horas, durante 7 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*).

Crianças

Infecções por bactérias anaeróbias

- Dose inicial 15 mg/kg, por via intravenosa. Após 24 horas, seguir com 7,5 mg/kg, a cada 8 horas, durante 7 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*).

Amebíase

- 35 a 50 mg/kg, por via oral, divididos a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias. Dose máxima diária: 2,4 g.

Giardíase

- 15 mg/kg, por via oral, divididos a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias. Dose máxima diária: 750 mg.

Adultos

Infecções por bactérias anaeróbias

- Dose inicial 15 mg/kg, por via intravenosa, seguido de 7,5 mg/kg, a cada 6 horas, durante 7 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*).
- Dose inicial 800 mg, por via oral, seguido de 400 mg, a cada 8 horas, durante 7 dias (10 a 14 dias em infecções por *Clostridium difficile*).

Amebíase

- 500 a 750 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 5 a 10 dias. Dose máxima diária: 4 g.

Giardíase

- 250 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 5 a 7 dias. Pode-se repetir o ciclo com intervalo de 1 semana.

Vaginose bacteriana

- 2 g, por via oral, em dose única, ou 400 a 500 mg, a cada 12 horas, durante 5 a 7 dias.
- 1 aplicação de 37,5 mg (gel), por via intravaginal, 1 a 2 vezes ao dia, durante 5 dias.

Tricomoníase

- 2 g, por via oral, em dose única; ou 250 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 7 dias. Administrar também ao parceiro sexual.
- 1 aplicação de 37,5 mg (gel), por via intravaginal, 1 a 2 vezes ao dia, durante 5 a 10 dias.

*Eradicação de *H. pylori**

- 500 mg, por via oral, a cada 12 horas, combinada a claritromicina 500 mg e omeprazol 20 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- 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 6% a 18% em forma inalterada).

Efeitos adversos ^{1,2}

- Náusea, epigastria, anorexia (12%), vômitos, diarreia, pancreatite, gosto metálico na boca, xerostomia, estomatite e glossite.
- Neuropatia periférica, cefaleia, tontura, vertigem, ataxia, confusão mental, depressão e convulsões (raros).
- Neutropenia reversiva, leucopenia, trombocitopenia (raras).
- Exantema, prurido, edema puntiforme.

Interações de medicamentos ¹⁻⁴

- Álcool etílico: pode resultar em efeito do tipo dissulfiram ou morte súbita. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas ou produtos contendo etanol durante o tratamento com todas as apresentações e até pelo menos três dias após a descontinuação do metronidazol.
- Amiodarona: aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). O uso concomitante não é recomendado.
- Amprenavir (solução oral): o uso concomitante é contraindicado, pelo aumento do risco de toxicidade pelo propilenoglicol, componente da formulação oral (acidose láctica, nefrotoxicidade, taquicardia, etc.).
- Dissulfiram: o uso concomitante é contraindicado, pelo aumento do risco de efeitos tóxicos no sistema nervoso central.
- Bussulfano: aumento das concentrações e do risco de toxicidade deste fármaco. Evitar o uso concomitante, mas se isto não for possível, monitorar o paciente em relação aos efeitos tóxicos da bussulfano.
- Carbamazepina, ciclosporina, lítio, tacrolimo: aumento do risco de toxicidade destes fármacos. Monitorar sinais e sintomas específicos de toxicidade e a concentração plasmática.
- Colestiramina: a efetividade do metronidazol pode ser reduzida.
- Ergotamina e análogos: aumento do risco de ergotismo. O uso concomitante é contraindicado.
- Fluoruracila: aumento das concentrações e do risco de toxicidade deste fármaco. Evitar o uso concomitante, mas se isto não for possível, monitorar o paciente em relação aos efeitos tóxicos da fluoruracila, cujos efeitos gastrintestinais e hematológicos podem limitar a duração do uso combinado.
- Micofenolato de mofetila: redução da exposição ao micofenolato, se usado em combinação com metronidazol e norfloxacin. O uso concomitante dos três fármacos não é recomendado. O uso de metronidazol associado apenas ao micofenolato não representa risco.
- Varfarina: redução do metabolismo da varfarina, com aumento do risco de sangramento. Monitorar cuidadosamente o tempo de protrombina ao introduzir e descontinuar o metronidazol. Monitorar o paciente para sinais e sintomas de sangramento.

Orientações aos pacientes ³

- 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. Lavar as mãos antes e após a aplicação. Lavar o aplicador com sabão e água após o uso. Não ter relação sexual durante o período de utilização.
- Orientar para ingerir os comprimidos com 250 mL de água durante ou após as refeições.
- Alertar para a possibilidade de ocorrência de tontura e alteração da coloração da urina.

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar os comprimidos, a suspensão oral e o creme vaginal à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C. Proteger da luz e umidade.
- A suspensão oral é estável por 30 dias sob refrigeração. Não congelar.
- Armazenar a solução intravenosa à temperatura ambiente e proteger da luz. Não refrigerar. Cada frasco de metronidazol contém uma solução estéril, não pirogênica e isotônica. Nenhuma diluição é necessária.
- Caso necessário, observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução intravenosa.
- A administração intravenosa com outros fármacos deve ser evitada.
- Aditivos não devem ser acrescentados à solução para infusão.
- Não se deve utilizar agulhas ou cânulas contendo alumínio.

ATENÇÃO: a solução injetável pode conter sais de sódio como adjuvantes da formulação.

MICONAZOL (ver NITRATO DE MICONAZOL)

MIDAZOLAM OU CLORIDRATO DE MIDAZOLAM

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: item 1.1.3

Apresentações

- Solução injetável 1 mg/mL.
- Solução oral 2 mg/mL

Indicações²⁻⁴

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

Contraindicações^{2, 3}

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

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doenças cardíacas, respiratórias, histórico de abuso de fármacos ou álcool, choque, coma e desequilíbrio hidreletrolítico.
 - pacientes enfraquecidos (reduzir a dose).
 - uso prolongado (evitar retirada abrupta).
 - administração intra-arterial e extravasamento (evitar a ocorrência).
 - crianças com cardiopatias (risco de hipoventilação e de apneia).

- neonatos (mais susceptíveis a efeitos tóxicos e risco de morte associada ao álcool benzílico).
- idosos (pode ser necessário ajuste de doses).
- insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- insuficiência renal grave (ver Apêndice D).
- lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração²⁻⁴

Prematuros e Neonatos

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

- Com menos de 32 semanas de idade, administrar 0,03 mg/kg/hora (ou 0,5 microgramas/kg/minuto), por infusão intravenosa contínua; ajustar a dose para estabelecer concentrações plasmáticas adequadas. A velocidade de infusão deve ser avaliada de maneira cuidadosa e frequente, especialmente nas primeiras 24 horas.
- Com mais de 32 semanas de idade, administrar 0,06 mg/kg/hora (ou 1 microgramas/kg/minuto), por infusão intravenosa contínua; ajustar a dose para estabelecer concentrações plasmáticas adequadas. A velocidade de infusão deve ser avaliada de maneira cuidadosa e frequente, especialmente nas primeiras 24 horas.

Crianças

Pré-anestesia

- 6 meses a 5 anos de idade: iniciar com 0,05 a 0,1 mg/kg (até o máximo de 0,6 mg/kg, se necessário), por via intravenosa durante 2 a 3 minutos, aguardar por mais 2 a 3 minutos para avaliar o efeito sedativo, então iniciar o procedimento ou repetir a dose.
- 6 a 12 anos de idade: iniciar com 0,025 a 0,05 mg/kg (até o máximo de 0,4 mg/kg ou dose total de 10 mg, se necessário), por via intravenosa durante 2 a 3 minutos, aguardar por mais 2 a 3 minutos para avaliar o efeito sedativo, então iniciar o procedimento ou repetir a dose.
- 12 a 16 anos de idade: iniciar com 1 a 2,5 mg, por infusão lenta, aumentando a taxa de infusão gradativamente até o máximo de 1,25 mg/min; aguardar por 2 minutos ou mais e avaliar o efeito sedativo, se necessário repetir a dose, usando o mesmo procedimento, até que o efeito sedativo seja alcançado. Nesta faixa etária a dose requerida pode ultrapassar a dos adultos, mas não deve exceder o total de 10 mg.
- Ou então, administrar, para todas as faixas etárias acima, de 0,1 a 0,15 mg/kg, por via intramuscular. Pacientes mais ansiosos podem requerer doses acima de 0,5 mg/kg, não ultrapassando a dose total de 10 mg. Ou, 0,25 a 1 mg/kg, por via oral, até no máximo o total de 20 mg.

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

- Dose inicial: 0,05 a 0,2 mg/kg, por infusão intravenosa durante 2 a 3 minutos, até alcançar o efeito sedativo. Manter, inicialmente, com 0,06 a 0,12 mg/kg, por infusão intravenosa com taxa de 1 a 2 microgramas/kg/min, que pode ser diminuída ou aumentada, na proporção de 25% de acordo com a resposta.

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 de 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

- Dose inicial: Administrar 0,01 a 0,05 mg/kg, lentamente por via intravenosa, podendo ser repetida em intervalos de 10 a 15 minutos, até que se alcance o nível de sedação adequado.
- Dose de manutenção: 0,02 a 0,1 mg/kg/hora (aproximadamente de 1 a 7 mg/hora), em infusão intravenosa contínua. Reduzir a taxa de infusão em 10 a 25% a cada hora até encontrar a taxa mínima efetiva.

Nota: a dose de midazolam deve ser reduzida se o paciente recebeu previamente analgésicos opioides ou outros sedativos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Início de efeito: 15 minutos (intramuscular), 1 a 5 minutos (intravenosa), 10 a 20 minutos (oral)
- Pico de efeito: 30 a 60 minutos (intramuscular)
- Duração de efeito: 30 a 80 minutos (intravenosa).
- Meia-vida de eliminação: aproximadamente de 2 a 3 horas.
- Metabolismo: principalmente hepático, de primeira passagem.
- Excreção: renal (45% a 57%).

Efeitos adversos²⁻⁴

- Hipotensão, parada cardíaca, mudança na frequência cardíaca, trombose.
- Distúrbios gastrointestinais, aumento de apetite, icterícia, mudanças na salivação, náuseas (2,8%), vômitos (2,6%).
- Anafilaxia, reações na pele, reações no lugar da injeção, laringoespasmo (<1%), broncoespasmo (<1%).
- Depressão respiratória (11-23%) e parada respiratória (com altas doses ou sobre rápida injeção), apneia (15%), tosse (1,3%).
- Sonolência (1,2%), confusão, ataxia, amnésia, enxaqueca (1,5%), euforia, alucinações, convulsões (mais comum em neonatos), vertigem, tontura, movimentos involuntários (2%), agitação (2%), agressão paradoxal (especialmente em crianças e idosos), distúrbios visuais (<1%), disartria, fraqueza muscular (<1%), soluço (3,9%).
- Retenção urinária, incontinência.
- Mudanças na libido.
- Desordens sanguíneas.

Interações de medicamentos³

- Analgésicos opioides e barbitúricos: podem resultar em depressão respiratória aditiva. Se o uso concomitante for necessário, a dose de ambos os fármacos em uso deve ser reduzida.
- Antifúngicos azólicos (cetoconazol, fluconazol, posaconazol e voriconazol): podem aumentar as concentrações plasmáticas ou a exposição sistêmica ao midazolam. Se o uso concomitante for necessário, considerar a redução da dose de midazolam e monitorar para toxicidade deste fármaco.
- Antimicrobianos macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina e telitromicina): inibem o metabolismo do midazolam, podendo aumentar a sua toxicidade. Se o uso concomitante for necessário, con-

siderar a redução da dose de midazolam e monitorar para toxicidade deste fármaco.

- Antirretrovirais (amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) e itraconazol: aumentam o risco de toxicidade pelo midazolam, podendo ocorrer sedação excessiva, prolongamento dos efeitos hipnóticos, confusão mental e depressão respiratória. O uso concomitante é contraindicado.
- Aprepitanto: pode aumentar a exposição sistêmica ao midazolam. Considerar a redução da dose de midazolam se mais de uma dose de aprepitanto for utilizada.
- Carbamazepina, deferasirox, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), fenitoína, fosfenitoína, *Ginkgo biloba* e teofilina: podem diminuir a efetividade de midazolam. Devido à variabilidade das interações, podem ser requeridas doses elevadas de midazolam ou até a substituição por outro agente hipnótico.
- Cimetidina e fluvoxamina: podem aumentar as concentrações plasmáticas de midazolam. Se o uso concomitante for necessário, considerar a redução da dose de midazolam ou a substituição por outro benzodiazepínico que seja eliminado por glucuronidação (lorazepam, oxazepam, temazepam).
- Diltiazem e verapamil: podem aumentar e/ou prolongar a sedação. Se o uso concomitante for necessário, monitorar para exacerbação dos efeitos do midazolam.
- *Echinacea sp.*: pode alterar de maneira imprevisível a efetividade do midazolam. Usar com cautela
- Halotano: pode ter seus efeitos anestésicos aumentados. Iniciar o uso de halotano com doses progressivas até alcançar o efeito desejado e monitorar sinais de depressão respiratória.
- Hidraste (*Hydrastis canadensis*): pode aumentar as concentrações plasmáticas de midazolam. Se o uso concomitante for necessário, considerar a redução da dose de midazolam se houver aumento dos efeitos adversos a este fármaco.
- Nilotinibe: pode aumentar a exposição sistêmica ao midazolam. Se o uso concomitante for necessário, monitorar para ocorrência de efeitos adversos ao midazolam.
- Quinupristina/dalfopristina: podem aumentar o risco de toxicidade do midazolam. Usar com cautela e monitorar para efeitos tóxicos do midazolam.

Orientações ao paciente³

- Orientar para a possibilidade de ocorrerem distúrbios motores, afetando a capacidade de realizar atividades que exigem atenção e coordenação motora como operar máquinas e dirigir. Esses efeitos podem persistir por 1 ou 2 dias
- Reforçar para evitar o consumo de bebidas alcoólicas por até 24 horas após o uso do midazolam.

Aspectos farmacêuticos^{3, 4}

- Cloridrato de midazolam (8,3 mg) corresponde a 7,5 mg de midazolam (base).
- Armazenar a temperatura ambiente entre 15 e 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- É compatível com solução injetável de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9%.
- Permanece estável por 24 horas em solução de glicose 5%, ou cloreto de sódio 0,9%, e por 4 horas com Ringer + lactato.

- Não pode ser misturado na mesma seringa com ranitidina, perfenazina, proclorperazina, pentobarbital sódico, pantoprazol sódico, heparina sódica, dimenidrinato
- Midazolam possui incompatibilidade com outros agentes terapêuticos, consulte bibliografia específica.
- Manter disponível flumazenil e agentes simpaticomiméticos de uso cardiovascular para o caso de dose(s) excessiva(s) ou exacerbação do efeito de midazolam.

ATENÇÃO: midazolam deve ser utilizado com finalidade sedativa 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. Não proceder a administração intravenosa rápida sob risco de hipotensão grave e convulsões, particularmente com uso concomitante de fentanila.

MISOPROSTOL

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.5

Apresentação

- Comprimidos vaginais 25, 50 e 200 microgramas.

Indicações ^{1, 3}

- Indução de parto no terceiro trimestre de gravidez.
- Indução de aborto.

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade a misoprostol ou prostaglandinas.
- Placenta prévia.
- Hemorragia vaginal durante a gravidez.
- Desproporção cefalo-pélvica ou mal posicionamento fetal .
- Histórico de cesarianas ou cirurgias uterinas de grandes proporções.
- Infecção pélvica ativa.
- Sofrimento fetal.
- Gravidez múltipla.
- Histórico de parto difícil ou traumático.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver apêndice A).

Precauções ^{3, 4}

- Doença cerebrovascular ou coronariana.
- Epilepsia.
- Pode causar diarreia.

Esquemas de administração ^{1, 3, 97}

Indução do parto

- 25 microgramas, via vaginal, com repetição da dose após 6 horas, se necessário. Caso o efeito desejado não ocorra, a dose pode ser aumentada para 50 microgramas a cada 6 horas até o máximo de 4 doses.

Indução de aborto

Primeiro trimestre

- 800 microgramas por dia, durante dois dias, via vaginal, seguindo um dos seguintes esquemas:
 - 800 microgramas, repetindo em 24 horas.
 - 400 microgramas de 12 em 12 horas.
 - 200 microgramas de 6 em 6 horas.

- Após 72 horas, o esquema pode ser repetido ou um método alternativo para interrupção da gravidez deve ser avaliado.

Segundo trimestre

- 200 microgramas de 12 em 12 horas, durante dois dias, via vaginal.
- O esquema deve ser repetido em intervalos de 3 a 5 dias, até que o aborto seja provocado ou método alternativo para interrupção da gravidez seja empregado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 98}

- Início da ação: 20 minutos
- Duração de efeito: 4 horas
- Excreção: preponderantemente renal

Efeitos adversos ^{1, 3}

- Hiperestimulação uterina, ruptura uterina, sofrimento fetal.
- Dor abdominal (7% a 20%), diarreia (13% a 40%), náusea (3%), flatulência (3%), dispepsia (2%), vertigens.
- Cefaleia (2%)

Interações de medicamentos ³

- Antiácidos: pode haver aumento da incidência de diarreia e dor abdominal; a biodisponibilidade total de misoprostol pode ser reduzida.
- Fenilbutazona: o uso simultâneo com misoprostol pode provocar efeitos neurossensoriais como cefaleia, vertigens e ataxia. Caso tais efeitos sejam observados, avaliar a substituição da fenilbutazona por outro anti-inflamatório.

Orientações às pacientes ³

- Não utilizar antiácidos enquanto estiver fazendo uso de misoprostol.
- Avisar o médico caso ocorram sinais e sintomas de reação alérgica ou em caso de diarreia grave.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar ao abrigo de ar e luz e à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.

MONONITRATO DE ISOSSORBIDA

Rosa Martins

Na Rename 2010: item 14. 3

Apresentações

- Comprimido 40 mg (liberação imediata)
- Solução injetável 10 mg/mL.

Indicação ^{5, 33}

- Tratamento de manutenção em angina estável.

Contraindicações ^{2-4, 33}

- Hipersensibilidade a isossorbida ou a nitratos orgânicos.
- Uso concomitante de sildenafila e análogos.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Anemia grave.
- Trauma craniano e hemorragia cerebral.

Precauções ^{2-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipotensão, hipovolemia, aumento da pressão intraocular e intracraniana, hipermotilidade gástrica, enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertireoidismo.
 - uso de álcool ou bloqueador de canal de cálcio.
 - uso de elevadas doses (pode surgir dor anginosa).
 - lactação.

- Desenvolve-se tolerância ao fármaco e tolerância cruzada com outros nitratos. Manter intervalo de pelo menos 12 horas sem uso do fármaco para evitar tolerância.
- Os principais efeitos adversos são dependentes de dose.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ²⁻⁴

Adultos

- Dose 20 mg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas
- Dose 40 mg, por via oral, a cada 12 horas
- Dose máxima: 120 mg/dia (aumento de dose não aumenta efeito proporcionalmente e pode levar a tolerância).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Biodisponibilidade: 93% a 100%
- Início da ação: 45 a 60 minutos.
- Pico de concentração plasmática: 30 a 60 minutos.
- Duração de efeito: 6 horas.
- Metabolismo hepático (98%), metabólitos inativos.
- Excreção: renal (78%) e fecal.
- Meia-vida: 6 horas.

Efeitos adversos ⁴

- Cefaleia (19% a 38%), tontura (3% a 5%).
- Náusea e vômito (2% a 4%).

Interações de medicamentos ³

- Sildenafil, tadalafila e vardenafila: contraindicado o uso concomitante com nitratos, pela potencialização do efeito hipotensor.

Orientação ao paciente ³

- Orientar para ingerir o comprimido com 250 mL de água.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se o horário da próxima dose for a menos de 2 horas, omitir a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.
- Este medicamento pode causar cefaleia; neste caso recomendar o uso de um analgésico e não interromper o tratamento. Com a continuidade do tratamento a dor tende a desaparecer.
- Evitar ingestão de bebida alcoólica.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter à temperatura de 15 a 30 °C, proteger da luz e umidade.
- Verificar orientação do produtor quanto a soluções compatíveis para diluição.

MORFINA (ver SULFATO DE MORFINA)

MUCILOIDE DE PSYLLIUM

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: item 16.5

Apresentação

- Pó para dispersão oral

Indicações ^{3, 4, 8, 33}

- Obstipação funcional crônica e associada a distúrbios anorretais (hemorroidas, pós-cirurgia proctológica).
- Síndrome do intestino irritável.

Contraindicações ^{3, 4, 8, 33}

- Hipersensibilidade ao *Psyllium*.
- Impactação fecal.
- Obstrução gastrointestinal.

Precauções ^{3, 4, 8, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - constrição e estenose esofágica, úlcera ou aderências intestinais.
 - fenilcetonúria ou outros distúrbios em que a ingestão de fenilalanina deva ser restrita (produtos sem açúcar).
- Podem ocorrer reações de hipersensibilidade associadas à ingestão ou inalação.
- O *Psyllium* deve ser tomado com bastante líquido, principalmente em idosos.
- Uso não recomendado para crianças com menos de 6 anos de idade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{3, 4, 8, 33}**Crianças com mais de 6 anos**

- Metade da dose do adulto.

Adultos

- Dose de 3,5 g, por via oral, 1 a 3 vezes ao dia com pelo menos um copo (250 mL) de líquido. Dose máxima de 30 g/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 33}

- Não é absorvido no trato gastrointestinal.
- Início de ação: 12 a 24 horas.
- Pico de efeito: 2 a 3 dias.

Efeitos adversos ^{3, 4, 7, 8, 33}

- Distensão abdominal, cólica, flatulência, obstrução intestinal ou esofágica, impactação fecal (por ingestão insuficiente de líquidos).
- Reações alérgicas como broncoespasmo, rinoconjuntivite e anafilaxia (raras).

Interações de medicamentos ^{3, 8}

- Carbamazepina: possível diminuição da absorção e eficácia da carbamazepina. Separar os horários de administração em, pelo menos, 3 horas. Monitorar os níveis séricos da carbamazepina.
- Antidiabéticos: pode haver aumento do risco de hipoglicemia. Monitorar a glicemia e sinais e sintomas de hipoglicemia. Se necessário, reduzir a dose do antidiabético.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 8, 33}

- 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 a 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.
- Orientar para contatar o médico para excluir outros distúrbios se a obstipação persistir por mais de uma semana após o uso do medicamento.

Aspectos farmacêuticos ⁹⁹

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.
- O nome psílio ou *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 Farmacopeia Portuguesa (farmacógeno: sementes) 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.

NALOXONA (ver CLORIDRATO DE NALOXONA)

NEOSTIGMINA (ver METILSULFATO DE NEOSTIGMINA)

NEVIRAPINA

Beatriz Garcia Mendes

Na Rename 2010: item 5.5.2.2

Apresentações

- Comprimido 200 mg.
- Suspensão oral 10 mg/mL.

Indicações¹⁻³

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros antirretrovirais.
- Prevenção da transmissão materno-fetal do HIV.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos componentes da fórmula.
- Insuficiência hepática moderada ou grave.
- Porfíria aguda.
- Profilaxia pós-exposição ao HIV.

Precauções^{1-3, 57}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doenças hepáticas, incluindo hepatites B e C (ver Apêndice C).
 - alta contagem de células CD4, acima de 400 células/mm³ em homens e acima de 250 células/mm³ em mulheres (há maior susceptibilidade aos efeitos adversos do tratamento, especialmente hepatotoxicidade).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - uso de contraceptivos hormonais.
- Monitorar, de maneira intensiva, o surgimento de reações graves na pele, como exantema e síndrome de Stevens-Johnson, especialmente nas primeiras 18 semanas da terapia. Se ocorrer grave reação alérgica cutânea, o medicamento deve ser permanentemente suspenso.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B

Esquemas de administração^{1-3, 57}

Adultos e adolescentes acima de 16 anos

Tratamento de infecção por HIV

- 200 mg, por via oral, 1 vez ao dia, durante 14 dias; aumentar para 200 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, a partir do 15º dia de tratamento, caso não tenha ocorrido exantema.

Prevenção de transmissão materno-fetal por HIV

- Mãe sem exposição prévia a antirretrovirais: 200 mg, por via oral, em dose única, no início do trabalho de parto (adicionalmente ao uso de zidovudina 2 mg/kg por via intravenosa, seguida por 1 mg/kg/hora).

Crianças a partir de 15 dias de vida e adolescentes até 16 anos incompletos

Tratamento de infecção por HIV

- 120 a 150 mg/m², por via oral, 1 vez ao dia, durante 14 dias; depois 120 a 200 mg/m², por via oral, 2 vezes ao dia, a partir do 15º dia de tratamento, caso não tenha ocorrido exantema.

Prevenção de transmissão materno-fetal por HIV

- Neonatos: 2 mg/kg, por via oral, em dose única, de 48 até 72 horas após o nascimento (adicionalmente a zidovudina 2 mg/kg oralmente a cada 6 horas, por 6 semanas).

- 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.
- Observação: Se o tratamento for interrompido por mais de 7 dias, deve-se reintroduzir o medicamento no esquema inicial e passar gradualmente ao segundo esquema.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Pico de concentração sérica: 2 a 4 horas.
- Biodisponibilidade superior a 90%.
- Meia-vida: 22 a 84 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (86%) e fecal (10%).

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Exantema (graus 1 e 2: 13,3%, graus 3 e 4: 1,5%) incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e, raramente, necrólise epidérmica tóxica.
- Náusea (20% a 38%), cefaleia, vômitos, diarreia (37% a 41%), dor abdominal.
- Febre.
- Lipodistrofia.
- Mialgia, fadiga, rabdomiólise, artralgia.
- Angioedema, anafilaxia, reações de hipersensibilidade.
- Anemia, granulocitopenia, neutropenia.
- Reações neuropsiquiátricas (raro).
- Hepatite, falência hepática e alguns casos de hepatotoxicidade fatal.

Interações de medicamentos³

- Amiodarona, carbamazepina, ciclofosfamida, ciclosporina, clonazepam, diltiazem, disopiramida, ergotamina, etossuximida, fentanila, indinavir, nifedipino, saquinavir, sirolimo, tacrolimo, varfarina e verapamil: podem apresentar diminuição de concentrações plasmáticas em caso de uso concomitante com nevirapina. Monitorar pacientes para observar a perda de eficácia no uso destes medicamentos. Ajustar individualmente a dose conforme necessário.
- Atazanavir: diminuição da biodisponibilidade do atazanavir e aumento da concentração plasmática da nevirapina, aumentando o risco de sua toxicidade. O uso concomitante não é recomendado.
- Caspofungina: redução da concentração plasmática da caspofungina. Ajustar a dose diária da caspofungina em 70 mg.
- Cetoconazol: diminuição da concentração plasmática do cetoconazol. A coadministração deve ser evitada.
- Claritromicina: diminuição da concentração plasmática da claritromicina. Recomenda-se o uso de antibiótico macrolídeo alternativo, como a azitromicina.
- Contraceptivos: diminuição da eficácia dos contraceptivos (levonorgestrel, noretisterona, mestranol, norgestrel, etinilestradiol, etonogestrel). Evitar o uso concomitante da nevirapina com contraceptivos hormonais. Os pacientes devem ser aconselhados a usar um método contraceptivo adicional ou alternativo.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): o uso concomitante não é recomendado devido à diminuição da concentração plasmática da nevirapina, aumentando o risco de resistência viral e falha do tratamento. Advertir os pacientes para evitar o uso deste fitoterápico.
- Etaverina: diminuição da concentração plasmática da etaverina. O uso concomitante deve ser evitado.
- Fluconazol: aumento da concentração da nevirapina. A coadministração não é recomendada devido ao aumento do risco dos efeitos adversos da nevirapina.

- Fosamprenavir: diminuição da concentração plasmática do amprenavir (metabólito ativo do fosamprenavir). A coadministração de nevirapina e fosamprenavir sem o ritonavir não é recomendada.
- Itraconazol: diminuição da biodisponibilidade do itraconazol. O uso concomitante não é recomendado. Considerar o uso de inibidores de protease como base da terapia antirretroviral para pacientes que estejam recebendo itraconazol.
- Lopinavir: diminuição da concentração plasmática do lopinavir. É necessário fazer ajuste da dose do lopinavir de acordo com a idade e peso do paciente.
- Metadona: aumenta o risco do aparecimento de sintomas de abstinência aos opioides (insônia, dor, náusea, sudorese, ansiedade). O aumento da dose de metadona pode ser necessário para aliviar os sintomas.
- Quinupristina, dalfopristina: diminuição da concentração plasmática da nevirapina. O uso concomitante com a nevirapina deve ser realizado com precaução, podendo ser necessário o ajuste na dose da nevirapina.
- Rifabutina: aumento da concentração plasmática da rifabutina. Monitorar os pacientes quanto ao surgimento de efeitos adversos da rifabutina, porém o ajuste de dose não é necessário.
- Rifampicina: o uso concomitante pode resultar na diminuição da concentração plasmática da nevirapina ocasionando a perda de sua eficácia. Deve escolher a rifabutina como alternativa à rifampicina.
- Voriconazol: aumento na concentração plasmática da nevirapina e/ou aumento ou diminuição da concentração plasmática do voriconazol. Monitorar os pacientes quanto aos sinais e sintomas relacionados à toxicidade da nevirapina e quanto a uma possível perda de eficácia ou toxicidade relacionada ao voriconazol.

Orientações aos pacientes ¹⁻³

- Orientar para a necessidade de agitar a suspensão antes de administrar.
- O medicamento pode ser administrado com ou sem alimento.
- Orientar para utilizar método contraceptivo e, caso use contraceptivos hormonais orais combinados, recomenda-se usar outro método adicional ou alternativo.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspecto farmacêutico ^{3, 4}

- Armazenar os comprimidos e a solução oral à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C.

ATENÇÃO: os pacientes devem ser orientados a suspender o tratamento e a buscar atendimento médico imediato se forem observados reações de hipersensibilidade (tal como exantema grave) e sinais de hepatotoxicidade. Este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, devendo-se realizar pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar nevirapina ou outro medicamento no esquema terapêutico do paciente.

Como sinómia para nevirapina (nome que correspondente a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura NVP, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas. Pacientes HIV positivas não devem amamentar, devido ao risco de transmissão do vírus HIV ao lactente.

NICOTINA

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 25

Apresentações

- Adesivo transdérmico 7 mg, 14 mg e 21 mg.
- Goma de mascar 2 mg e 4 mg.

Indicação ³

- Adjuvante no tratamento para cessação do tabagismo.

Contraindicações ^{2, 3, 37, 100}

- Hipersensibilidade a nicotina ou a algum componentes da fórmula.
- Período pós-ênfarte do miocárdio.
- Angina de peito e arritmias graves.
- Comprometimento da articulação temporomandibular (goma de mascar).
- Gravidez (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{2-4, 37, 100}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - orofaringite, esofagite, úlcera péptica, doença coronariana e vascular periférica, acidente vascular encefálico recente, angina de peito, hipertensão arterial sistêmica, hipertireoidismo, feocromocitoma, diabetes tipo I.
 - insuficiência hepática.
 - insuficiência renal.
 - alergia ao material adesivo (pode conter um metal, como o alumínio).
 - idosos (não requer ajuste de dose, mas o uso deve ser cauteloso se houver comorbidades).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração ^{2, 3}

Adultos e idosos

Adesivo transdérmico

- Para pacientes que fumam mais de 10 cigarros por dia: um adesivo de 21 mg, por dia, durante 4 a 6 semanas. Após esse período, usar um adesivo de 14 mg, por dia, durante 2 semanas. Reduzir então para um adesivo 7 mg, por dia, durante mais 2 semanas.
- Para os pacientes que fumam até 10 cigarros, por dia: um adesivo de 14 mg, por dia, durante 6 semanas e após esse período reduzir para um adesivo de 7 mg, por dia, durante 2 semanas.

Nota:

- não se demonstrou benefício com uso de adesivo além de três meses; o período máximo de tratamento não deve exceder 6 meses.

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 durante 6 semanas. Depois, usar duas gomas a cada 2 a 4 horas durante 2 semanas. Seguido por 2 gomas de mascar a cada 4 a 8 horas durante 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 durante 6 semanas. Depois, usar uma goma a cada 2 a 4 horas durante 2 semanas. Seguido por uma goma de mascar a cada 4 a 8 horas durante mais 2 semanas.

Nota:

- as gomas devem ser mascaradas lentamente quando há urgência de fumar, até 30 unidades ao dia. A maioria dos pacientes necessita 10 a 12 unidades por dia. O tratamento deve ser revisto se abstinência não for alcançada em 9 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Adesivo transdérmico: absorção lenta de 75% a 90%, pico de concentração plasmática em 6 a 12 horas e duração de efeito de 24 horas.
- Goma de mascar: absorção oral de 30%, meia-vida de 1 a 2 horas.
- Metabolismo hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos Adversos ²⁻⁴

Adesivo transdérmico

- Prurido, eritema e edema no lugar de aplicação.
- Insônia, sonhos anormais, disforia, ansiedade, tontura, dificuldade de concentração, sonolência.
- Rinite, tosse, faringite, sinusite.
- Dor no peito.
- Dispepsia, xerostomia, diarreia, anorexia, náuseas, obstipação.

Goma de mascar

- Irritação na boca, danos nos dentes, aumento da salivação e úlcera aftosa.
- Taquicardia.
- Cefaleia, insônia, nervosismo.
- Náusea, vômito, aumento do apetite, desconforto abdominal, soluços, dor de garganta, dor na mandíbula, eructação, rouquidão.
- Dismenorreia.
- Mialgia.

Interações de medicamentos ^{3, 37}

- Clozapina: o uso concomitante com nicotina diminui o efeito da clozapina.
- Memantina: o uso concomitante altera a concentração plasmática de ambos fármacos.
- Outros produtos contendo nicotina (como cigarros) aumentam o risco de eventos cardiovasculares.

Orientações ao paciente ^{3, 4}

- Não fumar nem fazer uso de qualquer outra apresentação de nicotina no início e durante o tratamento.
- Mastigar lentamente a goma para evitar dor na articulação temporomandibular e maximizar o efeito.
- Alertar para a grande viscosidade da goma de mascar, o que a torna aderente e dificulta a mastigação.
- Aplicar os adesivos uma vez ao dia, em diferentes locais, com a pele seca, limpa e em locais sem pêlos. Comprimir por 10 segundos. Não repetir o local por uma semana.
- Lavar bem as mãos após a aplicação e remoção dos adesivos.
- Recomendar adesivo por 24 horas para pacientes com hábito de fumar ao acordar.
- 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 durante exercícios, em caso de uso transdérmico.
- Não usar mais de um adesivo ao mesmo tempo.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter sob temperatura ambiente, de 15 a 30 °C.
- Não cortar o adesivo, pois perde seu efeito, por evaporação.

NIFEDIPINO

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.5

Apresentação

- Cápsula ou comprimido 10 mg.

Indicação ^{1, 4}

- Tratamento tocolítico em ameaça de parto prematuro não complicado, antes de 34 semanas de gravidez.

Contraindicações ^{1, 3}

- Choque cardiogênico.
- Estenose aórtica avançada.
- Ocorrência de enfarte do miocárdio no último mês.
- Angina instável ou com crises agudas.
- Porfiria.
- Hipersensibilidade ao nifedipino ou a componentes da fórmula.

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - dor isquêmica logo no início do tratamento (interromper o uso).
 - insuficiência cardíaca ou deficiência de função ventricular esquerda.
 - hipotensão grave ou sintomática.
 - diabetes melito.
 - insuficiência hepática (reduzir a dose).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{1, 3, 4}

Adultas e adolescentes

- Dose de 10 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 ^{3, 4}

- Alimentos parecem reduzir a velocidade, mas não a extensão da absorção do nifedipino em cápsulas convencionais.
- Metabolismo: preponderantemente hepático.
- Eliminação: renal (80%) e fecal (20%).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- O nifedipino, empregado como tocolítico, apresenta efeitos adversos mínimos para mãe e feto. Entretanto, a literatura consultada não especifica a frequência dos efeitos adversos quando ele é utilizado com esta finalidade.
- Edema periférico.
- Hipotensão transitória, palpitações.
- Cefaleia, tonturas, distúrbios visuais, astenia, parestesia.
- Rubor facial, exantema, prurido, urticária.
- Obstipação, hiperplasia gengival, azia, náuseas.
- Mialgia.
- Ginecomastia.
- Depressão.

Interações de medicamentos ¹⁻³

- Atenolol, propranolol e demais bloqueadores beta-adrenérgicos, mibefradil e amiodarona: risco de hipotensão grave e bradicardia. Monitorar a função cardíaca em caso de terapia concomitante com nifedipino.
- Cimetidina e compostos azólicos como cetoconazol, fluconazol e itraconazol podem elevar a concentração plasmática do nifedipino, elevando o risco de incidência de efeitos adversos.
- Clopidogrel: pode haver redução da resposta ao clopidogrel.

- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) pode reduzir a biodisponibilidade do nifedipino.
- Fenitoína: pode haver aumento da toxicidade da fenitoína (ataxia, tremor, etc.). Monitorar paciente para sinais de toxicidade e eventualmente ajustar a dose da fenitoína.
- Ginkgo, ginseng e suco de toranja (*pomelo* ou *grapefruit*) podem elevar a incidência de efeitos adversos associados ao nifedipino, devido a inibição de seu metabolismo hepático.
- Indinavir e saquinavir: pode haver aumento da concentração e toxicidade do nifedipino.
- Nafcilina pode reduzir a eficácia do nifedipino pela indução do seu metabolismo hepático. Pacientes devem ser monitorados quanto à eficácia do tocolítico e a utilização de um antibiótico alternativo deve ser avaliada.
- Quinidina, quinupristina/dalfopristina: pode haver aumento da toxicidade devido ao nifedipino.
- Rifampicina pode reduzir a eficácia do nifedipino.
- Sulfato de magnésio (via parenteral): o uso concomitante aumenta o risco de hipotensão e bloqueio neuromuscular.
- Tacrolimo: pode haver redução da concentração de tacrolimo.

Orientação ao paciente³

- Alertar para não ingerir bebida alcoólica enquanto fizer uso deste medicamento.

Aspecto farmacêutico³

- Proteger da umidade e da luz, armazenar sob temperatura ambiente de 15 a 30 °C.

NISTATINA

Mirian Parente Monteiro

Na Rename 2010: itens 5.3.2 e 20.2

Apresentação

- Suspensão oral 100.000 UI/mL.

Indicações^{1, 3}

- Tratamento de candidíase oral, esofagiana e intestinal.

Contraindicação^{3, 5, 8}

- Hipersensibilidade à nistatina.

Precauções^{1, 3, 5}

- Usar com cuidado no caso de lactação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1-5, 8, 11}

Prematuros e recém-nascidos a termo

Candidíase orofaríngea

- 100.000 UI, localmente, a cada 6 horas.

Crianças

Candidíase orofaríngea

- Até 1 ano: 100.000 UI, localmente, em cada lado da cavidade bucal, a cada 6 horas.
- Acima de 1 ano: 400.000 a 600.000 UI, oralmente, a cada 6 horas; retendo na boca o maior tempo possível antes de engolir.

Adultos

Candidíase oral

- 400.000 a 600.000 UI, por via oral, a cada 6 horas.

Candidíase esofagiana

- 500.000 UI, por via oral, a cada 6 horas.

Candidíase gastrointestinal

- 500.000 a 1.000.000 UI, por via oral, a cada 6 ou 8 horas.

Nota

- O tratamento deve ser continuado por 48 horas depois do desaparecimento das lesões e em pacientes com HIV/Aids a duração do tratamento é de 7 a 14 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3 8}

- Pouco absorvido por via oral, tem efeito local em trato digestivo.
- Início da ação: 24 a 72 horas.
- Excreção: fecal de forma inalterada.

Efeitos adversos ^{1-4, 8}

- Náusea, vômito, diarreia (em altas doses).
- Irritação oral e hipersensibilidade.
- Exantema, eritema multiforme.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- 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.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 11}

- Armazenar à temperatura ambiente (15 a 30 °C), protegido de calor, luz e umidade. Não congelar.

NITRATO DE MICONAZOL

Mirian Parente Monteiro

Na Rename 2010: itens 5.3.2 e 20.2**Apresentação**

- Creme 2%
- Creme vaginal 2%
- Loção 2%
- Gel oral 2%
- Pó 2%

Indicações ¹⁻⁴

- Infecções fúngicas superficiais de pele, mucosas (oral e vaginal) ou fâneros, causadas por dermatófitos e leveduras (incluindo micoses, intertrigo, paroníquia, pitíriase versicolor, vulvovaginite por *Candida* e tinha).

Contraindicações ¹⁻⁵

- Hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula.
- Vulvovaginites causadas por *Trichomonas vaginalis* (os antifúngicos azólicos são ineficazes).
- Porfiria (miconazol é porfirinogênico em testes *in vitro*).
- Crianças prematuras não devem utilizar o gel oral nos primeiros 5 a 6 meses de vida.

Precauções ²⁻⁵

- Usar com cuidado nos casos de:

- uso de preservativos de látex (as preparações intravaginais podem causar danos aos preservativos de látex; usar método contraceptivo adicional durante a administração do creme vaginal).
- insuficiência hepática (evitar uso de miconazol em gel oral) (ver Apêndice C).
- Monitorar a função hepática durante o tratamento, porém, não há ajuste de dose específico preconizado.
- Evitar contato com olhos e membranas mucosas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquema de administração ¹⁻⁴

Crianças

Candidíase orofaríngea e intestinal

- Para o tratamento das lesões orais o gel é aplicado com o dedo, diretamente na mucosa oral, após as refeições.
- Neonatos: 5 mg do gel a 2% a cada 6 horas.
- Crianças com menos de 2 anos: 2,5 mL do gel oral 2 vezes ao dia
- Crianças entre 2 e 6 anos: 5 mL do gel oral 2 vezes ao dia, deixando-se em contato com as lesões orais por algum tempo, antes de engolir.
- Crianças acima de 6 anos: 5 mL do gel oral 4 vezes ao dia, deixando-se em contato com as lesões orais por algum tempo, antes de engolir.

Infecções cutâneas

- Aplicar nas lesões, 2 vezes ao dia, continuando por pelo menos 10 dias após o local da infecção estar livre de lesões. Tinha: aplicar, topicamente, nas áreas afetadas, uma vez ao dia.

Crianças e adolescentes a partir de 12 anos

Vulvovaginite por Candida

- Aplicar 5 g do creme vaginal a 2% antes de dormir, durante 7 dias.

Adultos

Candidíase orofaríngea e intestinal

- Gel 2%: aplicar com o dedo 5 a 10 mL, diretamente na boca, 4 vezes por dia, após as refeições, deixando-se em contato com as lesões orais por algum tempo, antes de engolir. À noite, eventuais próteses devem ser também escovadas com o gel. Continuar o tratamento por 48 horas após a cura das lesões.

Infecções cutâneas

- Aplicar nas lesões, 2 vezes ao dia, continuando por pelo menos 10 dias após o local da infecção estar livre de lesões. Tinha: aplicar, topicamente, nas áreas afetadas, uma vez ao dia.

Vulvovaginite por Candida

- Creme vaginal a 2%: uso intravaginal com um aplicador de 5 g, uma vez ao dia durante 10 a 14 dias ou duas vezes ao dia durante 7 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção: incompleta (via oral); pequena (derme e membranas mucosas).
- Biodisponibilidade: vaginal 1,4%, oral de 25% a 30% e dérmica menor que 0,013%.
- Distribuição: reduzida no fluido cerebrospinal e ampla pelos tecidos.
- Metabolismo: hepático (metabólitos inativos).
- Excreção: renal (menos de 1%), fecal (aproximadamente 50%). A maior parte é excretada na forma inalterada.
- Meia-vida de eliminação: 24 horas.
- Não é dialisável. Não há redução significativa do tempo de meia-vida durante a hemodiálise.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

Mais comuns

- Reações alérgicas, como irritação e queimação local e dermatite de contato, com o uso tópico. Descontinuar a terapia se ocorrer sensibilização.
- Eritema, descontinuar o tratamento caso as reações sejam graves.
- Náusea, vômito e diarreia com o uso oral e anorexia.

Menos comuns

- Diarreia (geralmente com o uso prolongado; muito raro).
- Hepatite.
- Hipersensibilidade (exantema).
- Hiponatremia (2% a 50%).
- Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e hiperlipidemia.
- Anemia (5,5%), agregação eritrocitária anormal, função anormal de células brancas do sangue, trombocitose.
- Reações anafiláticas.
- Efeitos neurológicos, incluindo tremores e tonturas; psicose.
- Toxicidade na córnea.
- Broncoespasmo, sibilância, dispneia grave e apneia.
- Artralgias.

Interações de medicamentos ^{1, 3, 4}

- Anticoagulantes (acenocumarol, anisindiona, dicumarol, femprocumona e varfarina): pode haver risco aumentado de sangramento com o uso do antitímico por via oral ou vaginal. Monitorar o tempo de protrombina durante o tratamento concomitante, bem como por ocasião da introdução ou descontinuação do antitímico. O ajuste de dose do anticoagulante pode ser necessário.
- Fenitoína: aumento do risco de toxicidade pela fenitoína com manifestação de sintomas como ataxia, hiperreflexia e tremor. Se possível, evitar a terapia antifúngica sistêmica durante a terapia com fenitoína. Monitorar o paciente quanto a sinais e sintomas de toxicidade por fenitoína e se possível, mensurar os níveis séricos deste fármaco.
- Fentanila: miconazol pode aumentar os efeitos da fentanila (depressão do SNC, depressão respiratória).
- Pimozida: aumenta o risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca). A administração concomitante de miconazol e pimozida é contraindicada.
- Tolterodina: em uso concomitante com miconazol, a biodisponibilidade de tolterodina pode aumentar em indivíduos com deficiência do complexo citocromo P450.
- Trimetrexato: pode ter sua toxicidade aumentada.

Orientações aos pacientes ³

Uso Vaginal

- Aplicar na hora de dormir, salvo orientação diferente.
- Lavar as mãos com água e sabão antes e depois de utilizar o medicamento. Lavar o aplicador com água morna e sabão depois de usá-lo.
- Como o gel pode escorrer durante o dia, pode ser necessário o uso de um absorvente para proteger a roupa, mas não se deve usar absorvente interno.
- Usar o medicamento durante todo o tempo prescrito, mesmo que os sintomas melhorem após as primeiras doses.
- Se esquecer alguma dose, usar assim que lembrar. Se for quase hora da próxima dose, esperar até o próximo horário. Não usar mais de uma dose ao mesmo tempo.
- Manter todo o curso da terapia, mesmo que ocorra menstruação.

- Utilizar medidas higiênicas para curar a infecção e evitar a reinfecção, vestir calcinhas de algodão e recém lavadas em vez de roupas íntimas sintéticas.
- Tratamento de rotina do parceiro sexual é desnecessário, a menos que o parceiro esteja com sintomas de prurido local ou irritação na pele do pênis.

Uso tópico

- Evitar o contato do creme ou loção com os olhos, nariz ou boca. Não utilizar em áreas da pele que têm cortes ou arranhões. Em caso acidental, lavar imediatamente o local.
- Limpar e secar completamente a área da pele antes de aplicar o medicamento. Para usar o pó, creme ou loção, aplicar uma camada fina do medicamento sobre a área afetada. Usar este medicamento a cada manhã e cada noite, a menos que o médico diga o contrário.
- Ao tratar o pé de atleta, não esquecer de aplicar o medicamento nos espaços entre os dedos dos pés. Manter o produto nos pés por 15 a 30 minutos e depois secar com uma toalha. Entre as aplicações, manter os pés o mais seco possível. Mudar as meias e sapatos pelo menos uma vez por dia. Usar sapatos confortáveis e que não aumentem muito a sudorese dos pés.
- Loção é preferida em áreas intertriginosas; se for utilizado creme, aplicar com moderação para evitar maceração.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Armazenar sob temperatura ambiente e protegido de calor e luz direta.

NITRATO DE PRATA

Ângela Maria de Souza Ponciano

Na Rename 2010: item 21.2

Apresentação

- Colírio 1%

Indicação ^{3, 4}

- Prevenção de oftalmopatia gonocócica do recém-nascido.

Contraindicação ³

- Hipersensibilidade ao nitrato de prata.

Precaução ⁴

- Risco de lesão oftálmica grave e até cegueira (não repetir a aplicação e não utilizar solução mais concentrada que 1%).

Esquemas de administração ³

- Instilar 2 gotas imediatamente após o nascimento no saco conjuntival de cada olho, em dose única. Manter o contato por 30 segundos, sem lavar os olhos após.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- A absorção é mínima, pois a prata se combina com proteínas teciduais.

Efeitos adversos ^{3, 4, 102}

- Sensação de queimação na pele, argiria (escurecimento permanente da pele).
- Conjuntivite química, cauterização da córnea, cegueira se utilizado repetidamente ou em altas concentrações.
- Metemoglobinemia em caso de absorção.
- Distúrbios eletrolíticos em caso de absorção.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 101-103}

- Armazenar em lugar seco ao abrigo da luz, pois a exposição a mesma oxida o produto, tornando-o marrom. Conservar em recipientes inertes não metálicos bem fechados. Evitar o congelamento. Não utilizar quando a solução ainda estiver gelada

NITRITO DE SÓDIO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável 30 mg/mL.

Indicação

- Antídoto em intoxicações por cianeto (associado a tiosulfato de sódio).

Contraindicações³

- Metemoglobinemia adquirida ou congênita.
- Hipersensibilidade ao fármaco.

Precauções^{1, 4, 28, 37}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares graves.
 - criança (calcular a dose atentamente; dose de adulto pode produzir metemoglobinemia fatal em crianças).
 - gravidez.
 - lactação.
- Monitorizar os níveis de metemoglobina (não devem exceder 30% a 40%).
- Epinefrina deve estar prontamente disponível para reverter eventual hipotensão.

Esquemas de administração^{1, 2, 4}

Crianças

- 4 a 10 mg/kg (6 a 8 mL/m²), infundidos por via intravenosa em 20 minutos. Dose máxima: 300 mg ou 10 mL. Seguido 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%).

Adultos

- 300 mg (10 mL da solução a 3%), por via intravenosa, infundidos em 20 minutos. Seguido de 12,5 g (50 mL da solução a 25%) de tiosulfato de sódio, infundidos em 20 minutos.

Nota: no caso de recorrência dos sintomas, pode-se fazer uma dose adicional de metade da dose inicial, após 30 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes¹⁰

- Pico de efeito: 30 a 70 minutos.

Efeitos Adversos^{1, 2, 4}

- Náusea, vômito, dor abdominal.
- Vasodilatação, hipotensão, taquicardia, colapso cardiovascular.
- Taquipneia, dispneia.
- Tontura, cefaleia, síncope, coma, convulsões e morte (altas doses).
- Outros efeitos: rubor facial, cianose, metemoglobinemia.

Interações de medicamentos^{1, 4, 28}

- Epinefrina reverte a hipotensão induzida por nitritos.

Aspectos farmacêuticos^{4, 28}

- Armazenar à temperatura ambiente (15-30 °C).

NITROFURANTOÍNA

Simone Sena Farina e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: item 5.1.5

Apresentações

- Cápsula de 100 mg.

- Suspensão oral de 5 mg/mL.

Indicações ¹⁻⁴

- Tratamento de infecções urinárias
- Profilaxia de infecções urinárias recorrentes.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade à nitrofurantoína.
- Insuficiência renal, anúria ou oligúria (ver Apêndice D).
- Lactentes com menos de três meses de idade.
- Gravidez a termo (ver Apêndice A).
- Porfíria.
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, incluindo lactentes afetados.
- Icterícia colestática ou insuficiência hepática associadas à terapia prévia com nitrofurantoína (ver Apêndice C).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doenças pulmonares, neurológicas ou alérgicas, anemia, diabetes melito, desequilíbrio eletrolítico, deficiência de vitamina B, doenças debilitantes e deficiência de folato.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - idosos.
 - lactação (ver Apêndice B).
 - deterioração da função renal durante terapia prolongada (pode indicar neuropatia).
 - terapia prolongada, especialmente em idosos (monitorar funções hepática, pulmonar e renal).
- Suspender imediatamente o tratamento se ocorrerem reações pulmonares (pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar) e hepáticas graves (hepatite).
- Associa-se a ocorrência de neuropatia periférica e anemia hemolítica.
- Pode causar resultado falso positivo de glicosúria com o método de substâncias redutoras.
- A urina pode se tornar amarela ou marrom.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Crianças com mais de 1 mês

Infecções urinárias não complicadas

- Dose de 3 a 7 mg/kg/dia, por via oral, fracionados a cada 6 horas, durante 3 a 7 dias.

Profilaxia de infecções urinárias recorrentes

- 1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas.

Adultos

Infecções urinárias não complicadas

- 50 a 100 mg de 6 em 6 horas durante 3 a 7 dias, com alimento.

Profilaxia de infecções urinárias recorrentes

- 100 mg, por via oral, a cada 24 horas, ao deitar.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- 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.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Perda de apetite, náusea e vômito.

- Icterícia colestática, necrólise hepática e hepatite.
- Distúrbios sanguíneos, incluindo anemia hemolítica.
- Reação de hipersensibilidade, eritema multiforme.
- Neuropatia periférica.
- Doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar, cianose.
- Dermatite exfoliativa, alopecia transitória.
- Hipertensão intracraniana benigna.
- Pancreatite.
- Artralgia.

Interações de medicamentos ³

- Fluconazol: aumento do risco de toxicidade hepática e pulmonar. Evitar uso concomitante, mas se este for necessário, monitorar toxicidade.
- Norfloxacinol: nitrofurantoína pode antagonizar efeito antibacteriano do norfloxacinol. Não administrar concomitantemente.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Recomendar a administração com alimentos ou leite para amenizar a irritação gastrointestinal e aumentar a absorção oral.
- Orientar para agitar o frasco da suspensão oral antes do uso.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Alertar que pode ocorrer alteração da coloração da urina.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar à temperatura ambiente, em recipiente 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.

NITROPRUSSETO DE SÓDIO

Rosa Martins

Na Renome 2010: item 14.4.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 50 mg.

Indicação ¹⁻⁴

- Emergência hipertensiva.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade ao nitroprusseto.
- Hipertensão compensatória.
- Atrofia óptica congênita.
- Ambliopia induzida por tabaco.
- Insuficiência hepática grave.
- Deficiência grave de vitamina B12.

Precauções ^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - elevação da pressão intracraniana, comprometimento da circulação cerebral ou da função pulmonar, doença isquêmica do coração, hiponatremia, hipotermia e hipotireoidismo.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - idosos (mais Suscetíveis aos efeitos adversos).
 - lactação.
- O único diluente recomendado é solução de glicose a 5%.
- Monitorar continuamente a pressão arterial.

- Monitorar sintomas de intoxicação por cianeto e tiocianato, se administrado por mais de 3 dias.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-4, 33}

Crianças

- Dose inicial 0,5 microgramas/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 ou surgimento de efeitos adversos.
- Dose usual: 3 microgramas/kg/minuto. Dose máxima: 5 microgramas/kg/minuto.
- Em neonatos não são recomendadas doses maiores que 6 microgramas/kg/minuto.

Adultos e idosos

- Dose inicial 0,3 a 0,5 microgramas/kg/minuto, por meio de bomba de infusão intravenosa contínua. Aumentar 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. Dose máxima acumulada: 70 mg/kg em 14 dias.

Nota: Pode ser necessário o ajuste de dose nos pacientes em uso de anti-hipertensivos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 33}

- Início da ação: 30 a 60 segundos.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 minutos.
- Duração de efeito: 1 a 10 minutos.
- Metabolismo: plasmático (100%), metabólitos inativos.
- Excreção renal: 100% (como tiocianato).
- Meia-vida: fármaco inalterado: menor que 10 minutos; tiocianato: 2,7 a 7 dias.
- Dialisável

Efeitos adversos ^{1-4, 33}

- Hipotensão, hipertensão rebote e redução da circulação sanguínea sistêmica.
- Acidose láctica, acidose metabólica e hipotireoidismo.
- Náusea, vômito e dor abdominal.
- Metemoglobinemia.
- Cefaleia, 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 de medicamentos ³

- Sildenafil: risco de potencialização dos efeitos hipotensores. A administração concomitante é contraindicada. Não se sabe após quanto tempo da administração de sildenafil o uso de nitratos pode ser feito com segurança.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Proteger da luz.
- Verificar instruções do produtor quanto a reconstituição, diluição compatibilidade e estabilidade da solução.
- Após reconstituição, diluir em 250 a 2.000 mL de glicose 5%; a solução pode ser mantida sob temperatura ambiente por até 24 horas, protegida de luz.
- Durante a infusão deve ser protegida da luz. caso a solução apresente cor azul, verde, vermelha, laranja ou marrom escuro houve contaminação e deve ser descartada.
- Não misturar outros fármacos na mesma solução.
- Só usar soluções límpidas.

ATENÇÃO: risco de intoxicação por cianeto, exceto quando usado por curto período de tempo ou em baixa velocidade de infusão (inferior a 2 microgramas/kg/minuto); nitroprusseto libera cianeto. Monitorar toxicidade por cianeto via balanço ácido-base e concentração de oxigênio venoso. Toxicidade por tiocianato pode ocorrer em paciente com insuficiência renal ou em infusão prolongada. Não utilizar dose máxima por mais de 10 minutos; se pressão arterial não estiver controlada, suspender a infusão.

NOREPINEFRINA (ver HEMITARTARATO DE NOREPINEFRINA)

NORETISTERONA (VER TAMBÉM ENANTATO DE NORETISTERONA + VALERATO DE ESTRADIOL)

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.4.4

Apresentação

- Comprimido 0,35 mg

Indicação ¹⁻³

- Contracepção durante a amamentação.

Contraindicações ¹⁻³

- Doença hepática aguda (ver Apêndice C).
- Tumores hepáticos benignos ou malignos.
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.
- Carcinoma de mama, conhecido ou suspeito.
- Sangramento genital anormal de causa desconhecida.
- Porfiria aguda.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - fatores de risco para doença cardiovascular (tabagismo, diabetes, hiperlipidemia, história familiar de doença coronariana).
 - cistos ovarianos funcionais/atresia folicular.
 - carcinoma dependente de hormônio.
 - insuficiência hepática (evitar o uso).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Podem ocorrer gravidez ectópica e sangramento genital irregular.
- 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.

Esquema de administração ^{2, 3}

Adultas e adolescentes

- 0,35 mg, por via oral, todas as noites, no mesmo horário, sem interrupção, começando no dia 1 do ciclo.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 4 a 13 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: preponderantemente fecal.

Efeitos adversos ^{2, 3}

- Aumento na pressão arterial.

- Exantema, com ou sem prurido, melasma ou cloasma e alopecia.
- Porfíria aguda, intermitente.
- Galactorreia, sensibilidade e plenitude mamária, alterações no fluxo menstrual e amenorreia.
- Elevação nos níveis de glicose sanguínea, alterações na concentração plasmática de lipídios.
- Edema consequente a retenção líquida, ganho ou perda de peso.
- 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.
- Cefaleia, irritabilidade, depressão, cansaço, fraqueza, tontura e dificuldade para adormecer.
- Masculinização de fetos femininos e outros defeitos teratogênicos.

Interações de medicamentos ³

- Alcaçuz: pode resultar no aumento da retenção de líquidos e da pressão arterial.
- Amprenavir, darunavir, nelfinavir, delarvidina, efavirenz, fenitoína, griseofulvina, nevirapina, pioglitazona, primidona, rifabutina, rifampicina, topiramato, troglitazona: eficácia contraceptiva pode ser reduzida.
- Aprepitanto e fosaprepitanto: pode reduzir a concentração de noretisterona e sua eficácia contraceptiva mesmo por algum tempo após a última dose, sendo recomendado o uso de método contraceptivo alternativo no primeiro mês após a suspensão do aprepitanto ou fosaprepitanto.
- Ciclosporina: aumento do risco de toxicidade por ciclosporina.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): metabolismo de progestógenos é aumentado, com redução da eficácia contraceptiva.
- Fosamprenavir: pode haver alteração dos níveis hormonais e aumento do risco de elevação das proteínas hepáticas.
- Lamotrigina: progestógenos reduzem concentração plasmática de lamotrigina.
- Prednisolona e selegilina: progestógenos aumentam concentração plasmática de prednisolona e de selegilina.
- Troleandomicina: risco de hepatotoxicidade e alteração da eficácia contraceptiva.
- Valdecóxibe: pode resultar em aumento da exposição à noretisterona.
- Varfarina: pode ocorrer tanto aumento como redução do efeito anticoagulante.
- Voriconazol: pode resultar em aumento das concentrações de voriconazol e noretisterona.

Orientações ao paciente ^{2, 3, 104}

- 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 ou diarreia até 4 horas após a administração.
- Orientar que deve ser usado todos os dias no mesmo horário e que pode ser usado inclusive durante o período menstrual.
- Alertar para a possível ocorrência de sangramento anormalmente excessivo ou prolongado (por exemplo, por mais de 8 dias), amenorreia ou dor abdominal intensa.
- Alertar para o risco de gravidez caso esqueça de tomar algum comprimido. Se esquecer de ingerir um comprimido, tomar o quanto antes e o próximo, na hora correta. Se o atraso for superior a 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.
- Investigar o uso de antibióticos, anticonvulsivantes e outros fármacos indutores de metabolismo hepático; informar que podem reduzir a efetividade.

Aspecto farmacêutico ^{3, 104}

- Armazenar à temperatura ambiente entre 15 e 30 °C, em recipiente bem fechado.

ATENÇÃO: a literatura relata diversas interações de medicamentos de contraceptivos orais combinados com antibióticos (que estes reduzem a eficácia contraceptiva, por alterar a flora intestinal e afetar a circulação entero-hepática) e fármacos indutores do metabolismo hepático (como anticonvulsivantes). Em muitas destas combinações, a noretisterona era um dos componentes, mas em muitos casos de interações relatadas, o progestogênio era diferente. As interações descritas nesta monografia foram relatadas especificamente com a noretisterona, mas isto não descarta o risco de que outras interações ainda não descritas na literatura para a noretisterona possam vir a ocorrer. Assim, o uso de método contraceptivo não hormonal (aditivo ou em substituição) deve ser considerado.

NORTRIPTILINA (ver CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA)

OCITOCINA

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 18.5

Apresentação

- Solução injetável 5 UI/mL.

Indicações ^{1-4, 8}

- 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.

Contraindicações ¹⁻⁴

- 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 contraindicado ou desaconselhado.
- Indução de parto eletivo.
- Toxemia grave, pré-eclampsia ou doença cardiovascular grave.
- Contrações uterinas hipertônicas.
- Administração prolongada sem resposta uterina.

Precauções ^{1-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - administração intravenosa (a paciente deve ser observada continuamente, por equipe treinada).

- idade acima de 35 anos ou história de secção cesariana do segmento inferior uterino.
- anestesia por bloqueio caudal (risco de hipertensão grave devido ao aumento do efeito pressor de simpaticomiméticos).
- lactação (ver Apêndice B).
- Monitorar mãe e feto durante a administração, para evitar complicações.
- Restringir a ingestão de líquidos (a ocitocina tem ação antidiurética; se a infusão contínua de ocitocina for associada a ingestão de grande quantidade de fluidos, pode ocorrer intoxicação por água, com convulsões, coma e morte; pode também ocorrer convulsão fetal; não administrar mais de três litros de solução contendo ocitocina).
- Monitorar fluidos e eletrólitos durante tratamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-4, 8}

Adultas e adolescentes

Indução de parto

- De 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. Dose máxima: 5 unidades/dia.

Nota: monitorar frequência cardíaca fetal e motilidade uterina para ajuste de dose; interromper imediatamente se houver hiperatividade uterina ou sofrimento fetal.

Prevenção de hemorragia pós-parto

- De 5 a 10 unidades, por via intramuscular ou intravenosa lenta, imediatamente após nascimento.

Tratamento de hemorragia pós-parto

- De 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 a 0,04 unidades por minuto; iniciar após eliminação da placenta.

Nota: 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 glicose 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.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 104}

- Início das contrações uterinas: 1 minuto (intravenosa); 3 a 5 minutos (intramuscular).
- Duração das contrações uterinas: 1 hora (intravenosa); 2 a 3 horas (intramuscular).
- Meia-vida de eliminação: 3 a 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 – 4, 8}

- Espasmo uterino, hiperestimulação uterina.
- Náuseas, vômitos.
- Arritmias, hipotensão.
- Exantema e reações anafilactoides, como sensação de peso na região peitoral, eritema e edema perioral e periorbital, urticária generalizada.
- Hemorragia retiniana.

- Broncoconstrição.
- Intoxicação hídrica, com hiponatremia, convulsões, coma.
- Convulsões, hiperbilirrubinemia e icterícia neonatal.
- Injeção rápida intravenosa produz hipotensão aguda transitória com rubor e taquicardia reflexa.

Interações de medicamentos ^{1, 2, 4}

- Epinefrina: aumenta o risco de hipertensão.
- Halotano: pode levar a bradicardia sinusal materna com ritmos atrioventriculares alterados, hipotensão e redução do efeito uterotônico.

Orientação à paciente ^{3, 8}

- Alertar para não ingerir quantidades excessivas de água enquanto usar este medicamento.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8}

- Armazenar sob refrigeração, de 2 a 8 °C. Não congelar.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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, procaina, bicarbonato de sódio, tetraciclina, tiopental, verapamil e complexo vitamínico B.
- Incompatível com: aminofilina, ácido ascórbico, fibrinolisa, norepinefrina, bissulfito de sódio, varfarina.

ÓLEO MINERAL

Ana Cláudia de Brito Passos

Na Rename 2010: item 20.6

Apresentação

- Frasco 100 mL

Indicações ²⁻⁴

- Emoliente para pele seca.

Contraindicações ³

- Hipersensibilidade a óleo mineral.

Precauções ¹¹

- Não é recomendado o uso como lubrificante para preservativos masculinos de látex, pois o óleo mineral ataca o látex.
- Área de pele tratada com óleo mineral não deve ser exposta à luz solar direta.

Esquemas de administração ^{3, 11}

Adultos e crianças

Emoliente

- Aplicar sobre a pele, várias vezes ao dia.
- Aplicar sobre a pele úmida, sempre que necessário.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹¹

- Não é absorvido pela via cutânea.

Efeitos adversos ³

- Irritação local.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar à temperatura ambiente em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz, longe do calor e da umidade.

OLIGOELEMENTOS

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 10.2

Apresentação

- Solução injetável para uso adulto. Composição por mL: zinco (1.000 a 2.500 microgramas), cobre (200 a 800 microgramas), manganês (100 a 400 microgramas) e cromo (2 a 10 microgramas).
- Solução injetável para uso pediátrico. Composição por mL: zinco (100 a 500 microgramas), cobre (20 a 100 microgramas), manganês (6 a 10 microgramas) e cromo (0,17 a 1 micrograma).

Indicação ¹⁰⁵

- Nutrição parenteral total.

Contraindicação ¹⁰⁵

- Injeção direta, sem diluir, em veia periférica (risco de flebite, irritação tissular e potencial de aumento da perda de minerais pelos rins).

Precauções ^{2, 105}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal ou obstrução do trato biliar (risco de acúmulo de metais).
 - doença de Wilson (devido a presença de cobre na formulação).
 - neonatos prematuros (algumas formulações podem conter álcool benzílico, que está associado a fatalidades).
- Uso hospitalar e restrito para prescrição apenas por especialista.
- Monitorar níveis plasmáticos de zinco e cobre.
- Monitorar concentração sanguínea de manganês e função hepática antes e durante terapia de nutrição parenteral com duração acima de um mês. Interromper administração de oligoelementos se a concentração de manganês for muito alta ou se desenvolver colestase.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração

- As doses devem ser estabelecidas com base nas necessidades de cada paciente e na composição do produto utilizado.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹⁰⁵

- A concentração plasmática normal de zinco é de 88 a 112 microgramas/dL. Sua excreção se dá pelas fezes (90%), urina e perspiração.
- A concentração plasmática normal de cobre é de 80 a 163 microgramas/dL. Sua excreção se dá pela bile (80%), parede intestinal (16%) e urina (4%).
- A concentração sanguínea normal de manganês é de 6 a 12 microgramas/L. Sua excreção se dá predominantemente pela bile; na urina é insignificante.
- A concentração plasmática normal de cromo é de 1 a 5 microgramas/L, mas há grande armazenamento tissular. Sua excreção se dá pelos rins (3 a 50 microgramas/dia) e pela bile.

Aspectos farmacêuticos ¹⁰⁵

- Armazenar ao abrigo da luz, à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Os oligoelementos são fisicamente compatíveis com eletrólitos usualmente presentes em soluções de nutrição parenteral contendo aminoácidos e glicose.

OMEPRAZOL E OMEPRAZOL SÓDICO

Fabiana Wahl Hennigen

Na Rename 2010: item 16.2

Apresentações

- Cápsulas 10 e 20 mg (omeprazol).
- Pó para solução injetável 40 mg (omeprazol sódico).

Indicações ^{2-4, 8, 33}

- 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
- Adjuvante no tratamento de infecção por *Helicobacter pylori*.

Contraindicação ^{3, 33}

- Hipersensibilidade ao omeprazol.

Precauções ^{2-4, 6, 8, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - sangramento, disfagia, vômito e perda de peso (excluir a presença de neoplasia gástrica antes do início do tratamento).
 - tratamento prolongado (risco de gastrite atrófica).
 - síndrome de Bartter, hipopotassemia, dietas restritas em sódio e alcalose respiratória.
 - crianças com menos de 2 anos de idade (segurança e eficácia não estão estabelecidas).
 - idosos (há aumento da biodisponibilidade, mas não requer ajuste de dose).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal.
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 33, 106}

Crianças

Doença do refluxo gastroesofágico sintomática

- Entre 10 e 20 kg: 10 mg, por via oral, a cada 24 horas ou, se necessário, 20 mg, a cada 24 horas.
- Acima de 20 kg: 20 mg, por via oral, a cada 24 horas ou, se necessário, 40 mg, a cada 24 horas.

Adultos

Doença do refluxo gastroesofágico sintomático

- 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 semanas.
- 40 mg, por via intravenosa, a cada 24 horas, até que a administração oral seja possível.

Esofagite erosiva associada com doença do refluxo gastroesofágico

- 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 a 8 semanas.

Condições hipersecretórias gástricas patológicas

- Dose inicial 60 mg, por via oral, a cada 24 horas, ajustado conforme necessário. Doses acima de 80 mg/dia devem ser divididas. Dose de manutenção: 20 mg, a cada 12 ou 24 horas.
- 60 mg, por via intravenosa, a cada 8 horas, seguidos por terapia de manutenção oral de 90 mg, a cada 12 horas e, então, decrescendo para utilização a cada 24 horas.

Úlceras pépticas

- 20 a 40 mg, por via oral, a cada 24 horas, por 4 a 8 semanas. As doses mais altas são usadas em úlceras gástricas.
- 40 mg, por via intravenosa, a cada 24 horas, até que a administração oral seja possível.

Adjuvante no esquema antimicrobiano para erradicação de *Helicobacter pylori*

- 20 mg, por via oral, a cada 12 horas, combinada a claritromicina 500 mg mais amoxicilina 1 g ou metronidazol 500 mg, ambos por via oral, a cada 12 horas, durante 7 a 14 dias. Manter o omeprazol 20 mg a 40 mg, a cada 24 horas, até completar 4 a 8 semanas de tratamento.

Nota

- O uso intravenoso é extremamente limitado. A injeção direta deve ser feita por 5 minutos e a infusão por 20 a 30 minutos.
- Para administração dos grânulos através de sonda nasogástrica, dilui-se em bicarbonato de sódio 8,4% ou água.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 33}

- Absorção: rápida; velocidade diminuída pela presença de alimentos.
- Início de ação: 1 hora.
- Pico de efeito: 2 horas.
- Duração de ação: 72 horas.
- Meia-vida de eliminação: 0,5 a 1 hora.

Efeitos adversos ^{2-4, 8, 33}

- Comuns: cefaleia (3% a 7%), tontura (2%), dor abdominal (2% a 5%), diarreia (3% a 4%), náusea (2% a 4%), vômito (2% a 3%), flatulência (3%), obstipação (1% a 2%), exantema (2%), fraqueza (1%), lombalgia (1%), tosse (1%) e infecção do trato respiratório superior (2%).
- Graves: alopecia, pancreatite (raro), hepatotoxicidade (raro), alterações hematológicas (agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia), nefrite intersticial, fratura óssea relacionada a osteoporose, rabdomiólise e reações de hipersensibilidade.

Interações de medicamentos ^{3, 5}

- Benzodiazepínicos (clorazepato, diazepam, triazolam): risco aumentado de toxicidade benzodiazepínica. Monitorar o paciente para sinais de depressão do SNC (sedação, ataxia) e ajustar a dose. Considerar a substituição por um benzodiazepínico eliminado por glicuronidação (lorazepam, oxazepam e temazepam) ou por um anti-secretor que não seja metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (ranitidina, sucralfato e pantoprazol).
- Carbamazepina: aumento do risco de toxicidade pela carbamazepina. Monitorar níveis plasmáticos e sinais de toxicidade (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, convulsão, coma) e reduzir a dose.
- Cilostazol: aumento do risco de efeitos adversos relacionados ao cilostazol (cefaleia, diarreia, fezes anormais). Considerar a redução da dose de 100 mg para 50 mg duas vezes ao dia.
- Clopidogrel: redução do efeito sobre a agregação plaquetária e aumento do risco de trombose. Considerar o uso de um anti-histamínico H₂ ou antiácido.
- Digoxina: aumento do risco de toxicidade (náusea, vômito, arritmia). Monitorar os níveis de digoxina e sinais de toxicidade, especialmente quando iniciar ou descontinuar o omeprazol.
- Dissulfiram: aumento do risco de toxicidade pelo dissulfiram (confusão, desorientação, alterações psicóticas). Monitorar o paciente e reduzir a dose de um ou ambos os fármacos.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) e *Ginkgo biloba*: redução da eficácia do omeprazol. Aumentar a dose, se necessário.

- Ferro: redução da biodisponibilidade do ferro não-heme. Monitorar o paciente e considerar a administração de ferro por via parenteral.
- Inibidores de protease (atazanavir, indinavir, nelfinavir): redução do efeito terapêutico do antirretroviral e desenvolvimento de resistência. Monitorar o paciente para decréscimo da atividade antiviral e ajustar a dose.
- Metotrexato: aumento do risco de toxicidade pelo metotrexato. Monitorar o paciente e descontinuar temporariamente o omeprazol ou considerar o uso de um anti-histamínico H₂ (ranitidina).
- Micofenolato de mofetila: redução da concentração plasmática do micofenolato. Considerar aumento de dose.
- Saquinavir: aumento da exposição ao saquinavir. Monitorar o paciente para potencial toxicidade (sintomas gastrintestinais, aumento de triglicerídeos e trombose venosa profunda).
- Varfarina: aumento do efeito anticoagulante. Monitorar o tempo de protrombina e ajustar a dose.
- Voriconazol: aumento das concentrações plasmáticas do omeprazol. Quando terapia com voriconazol é iniciada em pacientes recebendo omeprazol em doses de 40 mg ou superiores, recomenda-se que a dose do omeprazol seja reduzida pela metade. Monitorar o paciente para aumento de efeitos adversos relacionados ao omeprazol.

Orientações aos pacientes ^{2-4, 8, 33}

- Orientar para a ingestão das cápsulas com estômago vazio, 30 minutos antes de uma refeição (preferentemente café da manhã) devendo ser ingeridas intactas.
- Ensinar, para pacientes com dificuldade de deglutição, que as cápsulas podem ser abertas imediatamente antes da administração e os grânulos intactos misturados com pequena quantidade de bebida ácida, como suco de laranja. 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 ³³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C e protegido da luz.
- O grânulo da cápsula é estável em meio ácido.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da formulação injetável.
- Reconstituir exclusivamente com o diluente que acompanha o produto. Após reconstituição é estável por 4 horas.
- Para administrar por infusão, diluir em 100 mL de cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Quando diluído com cloreto de sódio 0,9% é estável por 12 horas e com glicose 5% por 3 a 6 horas.
- O fármaco (fora do grânulo) é rapidamente degradado em meio ácido, mas apresenta estabilidade aceitável em condições alcalinas.

ONDANSETRONA (ver CLORIDRATO DE ONDANSETRONA)

OXACILINA SÓDICA

Silvio Barberato Filho e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: item 5.1.1

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg.

Indicação³

- Infecção hospitalar causada por estafilococos resistentes à benzilpenicilina.

Contraindicação³

- Hipersensibilidade a oxacilina ou a outras penicilinas.

Precauções³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipersensibilidade a cefalosporinas (risco de hipersensibilidade cruzada).
 - tratamento prolongado, especialmente em crianças e uso de altas doses (monitorar sistema hematopoiético, função renal e hepática) (ver Apêndices C e D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração³

Crianças

- Com menos de 40 kg: 50 mg/kg/dia, via intravenosa, divididos a cada 6 horas para infecções leves a moderadas. Infecções graves: 100 mg/kg/dia, via intravenosa, divididos a cada 4 ou 6 horas.
- Prematuros e neonatos: 25 mg/kg/dia, via intravenosa, divididos a cada 4 ou 6 horas.

Adultos

- 250 a 500 mg, via intravenosa, a cada 4 ou 6 horas para infecções leves a moderadas. Infecções graves: 1 g a cada 4 ou 6 horas.

Nota: duração da terapia, baseada na gravidade da infecção e na resposta clínica e bacteriológica, é de pelo menos 14 dias em casos graves ou até 48 horas após remissão dos sintomas e cultura negativa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Tempo para pico de concentração: 5 minutos, por via intravenosa.
- Doses normais fornecem níveis terapêuticos na bile, fluido pleural e amniótico.
- Meia-vida de eliminação: 23 a 45 minutos, sendo mais longa em neonatos e crianças.
- Metabolismo hepático: 75%, resultando em metabólitos ativos.
- Excreção: renal e biliar (fármaco íntegro e metabólitos).
- Não dialisável.

Efeitos adversos⁵

- Reações de hipersensibilidade incluindo urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro, anemia hemolítica e nefrite intersticial.
- Mais frequente: exantema
- Mais grave: nefrite intersticial (rara).

Orientações aos pacientes³

- Alertar para empregar método alternativo ou adicional para evitar a gravidez se estiver em uso de contraceptivo oral.

Aspectos farmacêuticos³

- Antes da reconstituição, armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C.
- Cada grama de oxacilina sódica contém 2,3 mmol de sódio.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Soluções reconstituídas de oxacilina são estáveis por 3 dias quando armazenadas à temperatura ambiente e por 7 dias, sob refrigeração.
- Incompatibilidade: tetraciclinas ou aminoglicosídeos.

OXALIPLATINA

José Gilberto Pereira

Na Rename 2010: item 6.1.5

Apresentação

- Pó para solução injetável 50 mg e 100 mg

Indicações^{2, 3}

- Câncer colorretal avançado.
- Câncer colorretal metastático.
- Câncer de colon estágio III (adjuvante).

Contraindicações^{2, 3}

- Neuropatias periféricas com dano funcional.
- Hipersensibilidade a oxaliplatina e compostos de platina.

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - ocorrência de reações anafiláticas.
 - doenças hepáticas.
 - fibrose pulmonar.
 - mulheres em idade fértil.
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração^{3, 4}

Adultos

Câncer colorretal avançado

- Dia 1: oxaliplatina 85 mg/m² diluídos em 250 a 500 mL de glicose 5% e ácido folínico 200 mg/m², diluídos em glicose 5%, dados concomitantemente por infusão intravenosa via dispositivo de conexão simultânea, durante 2 horas. Na sequência administrar fluoruracila 400 mg/m², em bolo intravenoso, por 2 a 4 minutos, seguido por fluoruracila 600 mg/m², diluídos em 500 mL de glicose 5%, por infusão intravenosa contínua durante 22 horas.
- Dia 2: ácido folínico 200 mg/m², por infusão intravenosa, por 2 horas. Na sequência administrar fluoruracila 400 mg/m², em bolo intravenoso, por 2 a 4 minutos, seguido por fluoruracila 600 mg/m², diluídos em 500 mL de glicose 5%, por infusão intravenosa contínua durante 22 horas. Continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Câncer colorretal metastático

- Oxaliplatina 130 mg/m², por infusão intravenosa, durante 2 horas, no dia 1; capecitabina 1 g/m², por via oral, duas vezes ao dia, nos dias de 1 a 14; bevacizumabe 7,5 mg/kg, por infusão intravenosa, durante 30 a 90 minutos, no dia 1 a cada 3 semanas.

Câncer de colon, adjuvante estágio III (após ressecção do tumor primário)

- Mesmo esquema do tratamento de câncer colorretal avançado, com ciclos repetidos a cada 2 semanas por 12 ciclos.

Nota: administrar gliconato de cálcio e sulfato de magnésio 30 minutos antes e depois da infusão da oxaliplatina para prevenir neurotoxicidade associada à quimioterapia

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Amplamente distribuída no organismo.
- Liga-se irreversivelmente às hemácias.
- Metabolismo plasmático rápido.
- Excreção renal.
- Meia-vida de eliminação de 270 a 390 horas.

Efeitos adversos ³

- Dor abdominal (31% a 39%), obstipação (32%), diarreia (46% a 76%), perda de apetite (20% a 35%), náusea (64% a 83%), estomatite (14% a 42%), vômito (4% a 64%). Raramente colite pseudomembranosa.
- Anemia (64% a 81%), neutropenia, todos os tipos (7% a 81%), neutropenia febril (12%), anemia hemolítica e leucopenia (13% a 85%), trombocitopenia (30% a 77%), distúrbios tromboembólicos (2% a 8%).
- Tosse (11% a 35%), dispneia (13% a 20%). Raramente pneumonite grave e fibrose pulmonar.
- Fadiga (61% a 70%), febre (25% a 29%), neuropatias (48% a 56%), disestesia faringolaringeana (1% a 2%), dores nas costas e perda temporária da visão.
- Anafilaxia e reação de hipersensibilidade tardia (2% a 3%), edema (10% a 15%).

Interações de medicamentos ³

- Vacina oral de rotavírus humano: aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações aos pacientes ³

- Alertar o paciente para evitar expor-se ao frio, tocar objetos gelados ou consumir bebidas geladas, pois isto poderá desencadear ou exacerbar neuropatias.
- Evitar vacinas a menos que aprovadas pelo médico.
- Orientar as pacientes para a utilização de métodos contraceptivos efetivos enquanto fazer uso de oxaliplatina. Em casos da ocorrência de gravidez, informar seu médico.
- Alertar sobre a ocorrência de efeitos adversos comuns, como anorexia, náuseas, dores nas costas, tosse e febre.
- Orientar o paciente para relatar ao médico ou farmacêutico a ocorrência de vômito persistente, diarreia grave, estomatite, edema, dispneia, colite, parestesia ou déficits de percepção.
- Instruir o paciente para o relato de sinais e sintomas de extravasamento durante a administração.
- Alertar sobre a necessidade de evitar infecções, por meio de medidas higiênicas e protetoras, como lavar as mãos com frequência.
- Cuidado ao escovar os dentes, passar fio dental ou palito de dentes, barbear-se ou cortar as unhas, evitando sangramentos.
- Evitar esportes de contato ou outras situações as quais pode ocorrer sangramento ou lesão.
- Evitar pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido recente imunização com vacina oral contra poliomielite.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Seguir protocolo local de manipulação e descarte de quimioterapia antineoplásica.
- Armazenar os frascos de oxaliplatina sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, proteger da luz.
- Reconstituir com água para injeção ou glicose 5% (10 a 20 mL) na proporção de 5 mg/mL. Diluir em 250 a 500 mL de glicose 5%. A solução reconstituída e a diluída permanecem estáveis por 24 horas sob refrigeração. Nunca reconstituir ou diluir oxaliplatina com cloreto de sódio.
- Durante a manipulação e administração, oxaliplatina não deve entrar em contato com artefatos de alumínio.

- Substâncias alcalinas, incluindo fluoruracila e trometamol (excipiente comum nas preparações de ácido folínico), não devem ser misturadas com oxaliplatina.
- Caso a linha de infusão tenha sido utilizada previamente com outros medicamentos, enxaguá-la com glicose 5% antes de infundir oxaliplatina.

ATENÇÃO: considerar o risco de ocorrência de choque anafilático nos primeiros minutos após a administração de oxaliplatina.

OXAMNIQUINA

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2010: item 5.6.1

Apresentação

- Suspensão oral 50 mg/mL

Indicação^{1, 3, 4}

- Esquistossomose intestinal por *Schistosoma mansoni* (estágio agudo e doença hepatosplênica crônica).

Contraindicação

- Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

Precauções^{1, 3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - epilepsia ou história de distúrbios convulsivos (pode precipitar convulsões).
 - operação de maquinário ou direção de veículo automotor (risco de acidentes; a oxamniquina pode diminuir a habilidade para executar tais atividades).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A)

Esquema de Administração^{1, 3, 4}

Crianças com menos de 30 kg

- 20 mg/kg divididos em 2 doses com intervalo de 2 a 8 horas entre as doses.

Adulto

- 15 mg/kg em dose única.

Nota: Dose individual não deve ultrapassar 20 mg/kg. A dose pode variar de 15 mg/kg a 60 mg/kg administrados em 2 a 3 dias. Parece haver relação entre o efeito terapêutico e tamanho, idade e peso da pessoa.

Aspectos Farmacocinéticos^{3, 4}

- Absorção: facilmente absorvida após administração oral.
- Biodisponibilidade: 50%, alimentos retardam a absorção.
- Tempo para pico de concentração sérica: 1 a 1,5 horas; porém há grande variabilidade interpessoal. Em pacientes com esquistossomose hepatosplênica é levemente retardado.
- Metabolismo: hepático, extenso.
- Meia-vida de eliminação: 1 a 2,5 horas. Em pacientes com esquistossomose hepatosplênica é levemente prolongada.
- Excreção: Renal 2%.

Efeitos Adversos^{1, 3, 4, 7}

- Tontura e sonolência transitórias podendo durar até 6 horas; cefaleia.
- Amnésia, distúrbios de comportamento, convulsões epileptiformes e alucinação ocorrem em aproximadamente 1/3 dos pacientes.

- Dor abdominal (ocasional) náusea (ocasional); vômito (ocasional); diarreia (ocasional); aumento de enzimas hepáticas de leve a moderado.
- Urina com coloração vermelha intensa.
- Aumento na contagem de eosinófilos.
- Urticária; exantema.
- Febre.

Orientações ao Paciente ^{3, 4}

- Administrar após as refeições ou no final do dia para evitar efeitos adversos gastrointestinais.

Aspectos Farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.

ÓXIDO NITROSO

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.1.1

Apresentação

- Gás inalante.

Indicações ^{1-3, 107}

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

Contraindicações ^{1-3, 107}

- Coleção de ar em espaços pleural, pericárdico ou peritoneal.
- Obstrução intestinal.
- Oclusão do ouvido médio.
- Embolia arterial gasosa.
- Doença da descompressão.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Enfisema pulmonar.
- Pneumotórax.

Precauções ^{1-4, 107}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - susceptibilidade para hipertermia maligna.
 - analgesia em pacientes com lesões na cabeça, comprometimento de consciência, lesões maxilofaciais ou sob forte sedação (não usar misturas de partes iguais de óxido nitroso e oxigênio).
 - concentrações subanestésicas (pode determinar síndrome clínica semelhante a da anemia perniciosa, com hematopoiese megaloblástica e neuropatia subaguda, por interferência com o metabolismo de vitamina B12).
- Efeitos de toxicidade neurológica podem ocorrer mesmo sem alterações hematológicas precedentes.
- Minimizar exposição da equipe de saúde.
- Tem potencial de abuso.
- Pode diminuir a formação de células brancas.
- Pode determinar anemia megaloblástica.
- Não administrar de forma contínua, por mais de 24 horas, ou em frequência maior do que a cada quatro dias, sem supervisão e acompanhamento hematológica.
- 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

Adultos e crianças

Anestesia

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

Analgesia (sem perda de consciência)

- Administrar em mistura com até 50% de oxigênio.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Absorção: rapidamente absorvido na inalação.
- Coeficiente de partição sangue/gás: baixo.
- Distribuição: pequenas quantidades se difundem pela pele
- Eliminação: rápida, de forma inalterada pelos pulmões.
- Recuperação da anestesia: usualmente rápida.

Efeitos adversos ^{1, 3}

- Hipotensão (5%).
- Neurite periférica.
- Náusea e vômito.
- Anemia megaloblástica e redução na formação de leucócitos (uso prolongado).

Interações de medicamentos ³

- Cisatracúrio: pode ocorrer prolongamento excessivo do bloqueio neuromuscular. Pode ser necessário reduzir a dose do cisatracúrio.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): aumento do risco de colapso cardiovascular e/ou retardo do efeito da anestesia. Descontinuar o uso da erva-de-são-joão pelo menos 5 dias antes da cirurgia.

Orientações aos pacientes ⁴

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

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter sob temperatura ambiente, 15 a 30°C.
- Os cilindros contêm 50% de óxido nitroso e 50% de oxigênio, devendo ser protegidos do frio para prevenir separação dos gases.

OXIGÊNIO

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.1.1

Apresentação

- Gás inalante.

Indicações ^{1, 2, 4, 108, 109}

- 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.
- Tratamento de intoxicação por monóxido de carbono.

Precauções ^{1, 4, 108, 109}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - retirada do oxigênio para corrigir excessos (não pode ser súbita devido ao risco de hipoxemia rebote).

- neonatos (o uso de oxigênio suplementar é controverso).
- Altas concentrações de oxigênio no ar inspirado (acima de 80%) produzem toxicidade, que é proporcional à concentração e ao tempo de duração da exposição.
- As válvulas do cilindro de oxigênio não devem ser engraxadas e a manipulação dos cilindros exige cuidados com fogo, pois há risco de explosão.
- Usar a menor dose eficaz, para se corrigir a hipoxemia sem introduzir narcose carbônica.
- Não é recomendado o uso de oxigênio durante o trabalho de parto.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 108, 109}

- O oxigênio pode ser administrado por meio de sistemas que aumentem sua concentração no ar inspirado e aparelhos de respiração artificial.
- A umidificação do oxigênio pode ser necessária no momento de administração, dependendo do sistema utilizado.
- Grau de saturação de oxigênio deve ser de 94% a 98%, reduzindo-se em pacientes com risco de hipercapnia.
- A concentração de oxigênio nos gases anestésicos inspirados nunca deve ser menor que 21%.
- A dose de oxigênio é expressa em litros por minuto ou porcentagem e deve ser ajustada às necessidades de cada paciente.
- Quando for indicada administração contínua, devem ser empregadas as menores concentrações possíveis.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹⁰

- 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 a 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, 4, 109}

- 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.

PACLITAXEL

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: Item 6.1.3

Apresentação

- Solução injetável 6 mg/mL

Indicações ²⁻⁴

- Câncer de mama (nodo-positivo, ou metastático, ou recorrente).
- Câncer avançado de ovário.
- Câncer de não-pequenas células de pulmão (não ressecável).
- Sarcoma de Kaposi associado a Aids (segunda escolha).

Contraindicações ²⁻⁴

- Hipersensibilidade a paclitaxel e a componentes da formulação.

- Dano hepático grave.
- 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).

Precauções²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - infusão sequencial (risco de mielossupressão; o paclitaxel deve preceder o uso de derivados de platina; monitorar contagens sanguíneas).
 - insuficiência hepática.
 - idosos (são mais Susceptíveis a efeitos adversos graves).
 - crianças (segurança e eficácia não estão estabelecidas).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Pré-medicação com dexametasona, difenidramina (ou equivalente) e ranitidina, de 30 a 60 minutos antes da administração, para minimizar a ocorrência de efeitos adversos.
- Atentar para que não ocorra extravasamento durante a administração (o paclitaxel é vesicante).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{2, 3}

Adultos

Câncer de mama

- Adjuvante do tratamento da doença nodo-positivo
 - Esquema de dose a cada 3 semanas: paclitaxel 175 mg/m², por infusão intravenosa, durante 3 horas, a cada 3 semanas, por quatro ciclos, em combinação com quimioterapia padrão contendo doxorrubicina.
 - Esquema de dose semanal: paclitaxel 80 mg/m², por infusão intravenosa, durante 1 hora, uma vez por semana, por 12 semanas, seguido de 4 ciclos de doxorrubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m², ambos por via intravenosa, a cada 3 semanas.
- Adjuvante após falha terapêutica de doença metastática ou recorrente.
- Administrar paclitaxel 175 mg/m², por infusão intravenosa, durante 3 horas, a cada 3 semanas, por quatro ciclos, como monoterapia ou em combinação com quimioterapia padrão.

Câncer avançado de ovário

- Tratamento de primeira escolha: paclitaxel 175 mg/m², por infusão intravenosa, durante 3 horas, ou 135 mg/m²/dia, por infusão intravenosa contínua em 24 horas; seguido de cisplatina 75 mg/m², por via intravenosa. Repetir a cada 3 semanas. Ou paclitaxel 135 mg/m², por infusão intravenosa contínua em 24 horas, no dia 1; cisplatina 100 mg/m², por via intraperitoneal, no dia 2; e paclitaxel 60 mg/m², por via intraperitoneal no dia 8. Repetir por 6 ciclos.
- Em pacientes previamente tratados: monoterapia com paclitaxel 135 mg/m² ou 175 mg/m², por infusão intravenosa, durante 3 horas. Repetir a cada 3 semanas.

Câncer de células não pequenas de pulmão (não ressecável)

- Administrar paclitaxel 135 mg/m², por infusão intravenosa contínua em 24 horas e cisplatina 75 mg/m², por via intravenosa. Repetir a cada 3 semanas.

Sarcoma de Kaposi associado a Aids (segunda escolha)

- Administrar paclitaxel 100 mg/m², por infusão intravenosa, durante 3 horas, a cada 2 semanas.

Nota: 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.

Em insuficiência hepática

- A dose de paclitaxel deve ser ajustada de acordo com os níveis de transaminases e bilirrubina, como mostra a tabela a seguir:

Nível de transaminases		Nível de bilirrubina	Dose de paclitaxel
Infusão em 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	Menor que 7,5 mg/mL	Não recomendado
Infusão em 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 igual a 10 x LSN	Ou	Maior que 5 x LSN	Não recomendado
LSN = Limite Superior Normal			

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Meia-vida: 5,3 a 17,4 horas.
- Metabolismo: Hepático.
- Excreção: Biliar e renal (1,3% a 12,6%).

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Reações alérgicas, anafilaxia (2% a 4%).
- Mielossupressão, anemia (2% a 34%), hemorragia (10% a 14%), neutropenia febril (2% a 55%), leucopenia (90%), trombocitopenia (1% a 17%).
- Alopecia (55% a 96%) eritema.
- Náusea (9% a 88%), vômitos (9% a 88%), diarreia (16% a 90%), estomatite (5% a 45%), perfuração gastrointestinal (10% a 29%), perda de apetite.
- Alterações nos exames de função hepática.
- Artralgia, mialgia.
- Hipotensão (9% a 17%), bradicardia transitória (3%), cardiotoxicidade, enfarte do miocárdio (raro), fibrilação atrial (raro), arritmia cardíaca (<1%).
- Neuropatia periférica (<10%).
- Infeções (6% a 38%).

Interações de medicamentos ³

- Cisplatina: pode resultar em mielossupressão. Se o uso concomitante for necessário, monitorar para mielossupressão. A interação é menor quando paclitaxel é dado antes de cisplatina.
- Doxorrubicina: pode ter suas concentrações plasmáticas e de seu metabólito ativo (doxorrubicinol) aumentadas. Se o uso concomitante for necessário, monitorar para o aumento das concentrações plasmáticas de doxorrubicina.
- Epirubicina: pode ter sua toxicidade aumentada. Se o uso concomitante for necessário, administrar epirubicina antes de paclitaxel.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): pode reduzir a efetividade de paclitaxel. O uso concomitante deve ser evitado.
- Fenitoína e fosfenitoína: podem reduzir a efetividade de paclitaxel. Se o uso concomitante for necessário, monitorar para resposta adequada ao paclitaxel e considerar o aumento de sua dose.

- Quinupristina/dalfopristina: podem aumentar o risco de toxicidade pelo paclitaxel. Se o uso concomitante for necessário, considerar a descontinuação temporária do paclitaxel.
- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Valspodar: pode aumentar a toxicidade do paclitaxel. Pode ser necessário reduzir a dose do paclitaxel em até 50%, durante o uso desta combinação.

Orientações ao paciente^{2, 3, 32}

- Alertar que este medicamento pode causar alopecia, náusea, vômito, artralgia e mialgia.
- Evitar uso de bebidas alcoólicas.
- Orientar para evitar vacinas, especialmente contra poliovírus, e contato com pessoas próximas que receberam a vacina; se for inevitável o convívio, para usar máscara de proteção.
- Orientar para utilizar contracepção efetiva durante e por até 6 meses após tratamento, tanto homens quanto mulheres.

Aspectos farmacêuticos^{2, 3}

- Armazenar a temperatura de 15 a 30 °C, em sua embalagem original e protegido da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Diluir em solução de glicose a 5% ou solução de cloreto de sódio 0,9% até concentração final de 0,3 a 1,2 mg/mL. Após diluição, a solução para infusão intravenosa se mantém estável por 27 horas sob temperatura ambiente.
- É compatível com Ringer + lactato.
- Deve ser administrado através de filtro com poros não maiores que 0,22 micra e equipo de polipropileno.
- 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 armazenado em frascos de vidro ou plástico (não PVC).
- É incompatível com anfotericina B, clorpromazina, hidroxizina, metilprednisolona, mitoxantrona, amiodarona, diazepam, digoxina, doxorubicina, idarubicina, indometacina, labetalol, fenitoína, propranolol.
- Observar protocolos locais para o manuseio de substâncias citotóxicas.

PALMITATO DE CLORANFENICOL (ver CLORANFENICOL, PALMITATO DE CLORANFENICOL E SUCCINATO SÓDICO DE CLORANFENICOL)

PALMITATO DE RETINOL

Luciana dos Santos

Na Rename 2010: item 12

Apresentações

- Cápsula 200.000 UI.
- Solução oleosa oral 150.000 UI/mL.

Indicações 1, 33, 49

- Tratamento de deficiência de retinol.
- Prevenção de complicações (pneumonia e mortalidade) por sarampo em menores de 2 anos

Contraindicações 3, 49

- Hipersensibilidade ao retinol ou a qualquer componente da fórmula.
- Hipervitaminose A.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções 3, 4, 49

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal crônica ou hemodiálise (não é recomendada a suplementação de retinol pelo risco de hipervitaminose A).
 - lactação (ver Apêndice B).
- A ingestão de quantidade excessiva pode produzir hipervitaminose A, principalmente em crianças.

Esquemas de administração 1, 3, 33, 49, 110

Crianças

Tratamento da deficiência de retinol

- Menores de 6 meses: 50.000 UI, imediatamente após o diagnóstico, por via oral, repetir a dose no dia seguinte e, novamente, após 2 semanas.
- 6 meses a 1 ano: 100.000 UI, imediatamente após o diagnóstico, por via oral, repetir a dose no dia seguinte e, novamente, após 2 semanas.
- Maiores que 1 ano: 200.000 UI, imediatamente após o diagnóstico, por via oral, repetir a dose no dia seguinte e, novamente, após 2 semanas.

Prevenção de complicações (pneumonia e mortalidade) por sarampo

- Menores de 6 meses: 50.000 UI, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 dias. Administrar outra dose após 2 semanas.
- 6 meses a 1 ano: 100.000 UI, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 dias. Administrar outra dose após 2 semanas.
- 1 a 2 anos: 200.000 UI, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 dias. Administrar outra dose após 2 semanas.

Adultos (exceto mulheres em idade fértil)

Tratamento da deficiência de retinol

- 200.000 UI, imediatamente após o diagnóstico, por via oral, repetir a dose no dia seguinte e, novamente, após 2 semanas.

Mulheres em idade fértil

Tratamento da deficiência de retinol

- sintoma grave de xerofthalmia: 200.000 UI, imediatamente após o diagnóstico, por via oral, repetir a dose no dia seguinte e, novamente, após 2 semanas.
- sintoma leve de xerofthalmia: 5.000 a 10.000 UI/dia, por via oral, durante pelo menos 4 semanas, ou até 25.000 UI/semana.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes 3, 4, 49

- Absorção depende dos lipídios da dieta, no geral é bem absorvido.
- Metabolismo: hepático (90%).
- Excreção: fezes.

Efeitos adversos 1- 4, 49

- Hipervitaminose A (1% a 10%).
- Irritabilidade, cefaleia, letargia, indisposição, pressão intracraniana aumentada.
- Gengivite.
- Pele seca ou rachada, alopecia ou cabelos secos, eritema, despigmentação da pele.
- Aumento de cálcio e da fosfatase alcalina.
- Hepatoesplenomegalia, icterícia, cirrose.

- Leucopenia, anemia.
- Dores ósseas, fechamento prematuro das epífises, osteoporose.
- Edema.
- Diplopia, visão borrada.

Interações de medicamentos ²⁻⁴

- Anticoagulantes (abciximabe, clopidogrel, dicumarol, femprocumona, heparina, varfarina): aumento do risco de sangramento. Monitorar sinais de sangramento excessivo durante uso concomitante do retinol.
- Minociclina: aumento do risco de hipertensão intracraniana benigna. Se possível, evitar administração concomitante e monitorar sintomas como cefaleia intensa, confusão visual, náuseas, vômitos.
- Retinoides (acitretina, bexaroteno, isotretinoína e tretinoína): aumenta o risco de hipervitaminose A e toxicidade retinoide. Evitar a administração concomitante, se possível.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 49}

- Alertar para adotar dieta rica em leite, fígado, frutas e verduras, que são ricos em retinol.
- Orientar para notificar se surgirem reações adversas com o uso do retinol.
- Alertar para notificar se houver gravidez.
- A cápsula pode ser administrada com alimentos, incluindo leite.

Aspectos farmacêuticos ⁴⁹

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C. Manter em recipiente hermético, protegido da luz.
- 0,3 microgramas de retinol = 1 UI (1 mg = 3.333 UI).

PAMIDRONATO DISSÓDICO

Larissa Niro

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 6.3

Apresentações

- Pó para solução injetável 60 mg e 90 mg

Indicações ²⁻⁴

- Metástase óssea, osteolítica, associada a câncer de mama ou mieloma múltiplo.
- Doença de Paget (moderada a grave).
- Hipercalcemia devido a neoplasia (moderada a grave), com hidratação adequada.

Contraindicação ²

- Hipersensibilidade ao pamidronato ou a outros bifosfonatos.

Precauções ^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - lactação.
 - insuficiência cardíaca congestiva.
 - anemia, leucopenia ou trombocitopenia (monitorar os pacientes nesses casos).
 - história de hipoparatiroidismo (risco de hipocalcemia).
 - história de cirurgia da tireoide (pode predispor a hipoparatiroidismo e aumento do risco de hipocalcemia).
 - fatores de risco concomitantes para osteonecrose da mandíbula, como câncer, quimioterapia, corticoterapia e higiene oral deficiente (considerar um exame odontológico apropriado antes de iniciar o tratamento com bifosfonato).

- Os bifosfonatos associam-se a toxicidade renal, incluindo risco de falência renal.
- Há relatos de glomerulosclerose segmental focal, incluindo o colapso variante, especialmente no tratamento de mieloma múltiplo ou câncer de mama.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D, durante toda a gravidez (ver Apêndice A).
- A eficácia e a segurança do uso do pamidronato dissódico não foram estabelecidas em crianças.

Esquema de administração ^{2, 3}

Adultos

- Metástase óssea, osteolítica, associada a câncer de mama ou mieloma múltiplo: 90 mg, por infusão intravenosa em 2 a 4 horas, a cada 3 a 4 semanas (a duração ótima do tratamento não é conhecida).
- Doença de Paget (moderada a grave): 30 mg, por infusão intravenosa em 4 horas, diariamente, por 3 dias consecutivos (dose total de 90 mg).
- Hipercalcemia devido a neoplasia (moderada a grave), com hidratação adequada: 60 mg a 90 mg, em dose única, por infusão intravenosa, em 2 a 24 horas; a dose pode ser repetida após intervalo mínimo de 7 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Distribuição: 45% a 53% de uma dose infundida de 60 mg em 24 horas chega aos ossos, preferentemente, nas áreas com maior retorno vascular.
- Pico de efeito: 3 a 7 dias.
- Biotransformação: não é metabolizado.
- Excreção: renal (20% a 55% do fármaco são excretados na urina, em 72 a 120 horas). A depuração renal é mais lenta em pacientes com dano renal grave, o que pode requerer redução da taxa de infusão.
- Meia-vida de eliminação: 21 a 35 horas.

Efeitos adversos ^{2, 3}

- Reação no lugar da injeção, exantema.
- Hipocalcemia, hipopotassemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia.
- Perda de apetite, náusea e vômito.
- Febre, cefaleia, convulsões.
- Hipertensão, hipotensão, síncope, taquicardia, tromboflebite.
- Anemia, leucopenia.
- Mialgia, artralgia, artropatia, dor óssea, necrólise óssea da mandíbula (rara).
- Afecções oculares.
- Nefrotoxicidade com deterioração da função renal; infecções no trato urinário.

Interações de medicamentos ⁴

- Compostos contendo alumínio, cálcio, ferro, ou magnésio, incluindo antiácidos e suplementos minerais e alguns laxantes osmóticos ou calciferol: o uso concomitante pode antagonizar os efeitos do pamidronato no tratamento da hipercalcemia. Monitorar nível plasmático de cálcio.
- Fármacos nefrotóxicos: podem aumentar o risco de nefrotoxicidade. Monitorar função renal e, se possível, evitar o uso concomitante.

Orientações aos pacientes ³

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar história prévia de hipersensibilidade a bifosfonatos, gravidez e lactação.
- Evitar gravidez durante o uso de pamidronato.
- Cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois o pamidronato pode causar sonolência.
- Pacientes idosos tendem a ficar hiperidratados quando uma terapia de hidratação é dada em conjunto com o pamidronato.

- Dependendo da doença, é possível que seja necessário restringir a ingestão de cálcio e de calciferol, calcifediol ou calcitriol, durante o uso do pamidronato.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar o pó para solução injetável à temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir com 10 mL de água estéril para injeção para obter uma concentração final de 30 mg/10 mL ou 90 mg/10 mL. Certificar-se de que o pó esteja completamente dissolvido antes de usar a solução. O pamidronato reconstituído pode ser guardado sob refrigeração, sob temperaturas entre 2 °C e 8 °C, mantendo-se estável por 24 horas.
- Para hipercalcemia: diluir 60 mg, ou 90 mg, em 1 L de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou 0,45%, ou glicose 5%.
- Para doença de Paget: diluir 30 mg em 500 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou 0,45%, ou glicose 5%.
- Para metástase óssea, osteolítica, em câncer de mama: diluir 90 mg, em 250 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou 0,45%, ou glicose 5%.
- Para lesões osteolíticas associadas a mieloma múltiplo: diluir 90 mg, em 500 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% ou 0,45%, ou glicose 5%.
- A solução diluída para infusão permanece estável por 24 horas após o preparo, sob temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- Soluções de Ringer + lactato não devem ser utilizadas para diluição, pois contém cálcio na sua composição.

PANCURÔNIO (ver BROMETO DE PANCURÔNIO)

PARACETAMOL

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2010: itens 2.1 e 2.3

Apresentações

- Comprimido 500 mg
- Solução oral 200 mg/mL

Indicações ^{1-4, 8, 17}

- Dor leve a moderada.
- Febre.
- Enxaqueca.

Contraindicação ^{3, 17}

- Hipersensibilidade ao paracetamol.

Precauções ^{1-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - alcoolismo.
 - pacientes asmáticos com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (risco de hipersensibilidade cruzada).
 - lactação.
- O paracetamol tem pouco ou nenhum efeito anti-inflamatório ou antirreumático.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquema de administração ^{1-4, 17}

Crianças até 12 anos

Febre pós-imunização em crianças com 2 a 3 meses

- Dose única de 60 mg, por via oral; se necessário, administrar segunda dose 4 a 6 horas após a primeira. Procurar orientação médica se a febre persistir após a segunda dose.

Febre e dor leve a moderada

- 10 a 15 mg/kg, por via oral, a cada 4 a 6 horas (máximo de 5 doses em 24 horas).

Nota: crianças com menos de 2 anos de idade, ou com menos de 11 kg, requebrem orientação médica.

Adultos e crianças com mais de 12 anos

Febre, dor leve a moderada e enxaqueca

- 500 mg a 1.000 mg, por via oral, a cada 4 a 6 horas. Dose máxima diária: 4.000 mg.

Aspectos farmacocinéticos ^{3, 4, 8, 17}

- Absorção oral: rápida e incompleta, varia conforme a forma farmacêutica.
- Biodisponibilidade oral: 60% a 98%.
- Metabolismo: hepático.
- Pico de concentração plasmática: 10 a 60 minutos.
- Início de efeito: menos de 1 hora.
- Duração da ação: 4 a 6 horas.
- Excreção: renal, 1% a 4% na forma não alterada.
- Meia-vida de eliminação: neonatos, 2 a 5 horas; adultos, 1 a 4 horas.

Efeitos adversos ^{1-4, 8, 17}

- São raros e geralmente brandos em doses terapêuticas.
- Asma.
- Exantema.
- Distúrbios sanguíneos (trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia e agranulocitose).
- Hemorragia gástrica.
- Hepatotoxicidade após dose excessiva ou com uso terapêutico prolongado em pacientes alcoolistas.
- Aumento da bilirrubina e da fosfatase alcalina.
- Nefrotoxicidade por uso prolongado ou excessivo.
- Reações de hipersensibilidade, incluindo dispneia, hipotensão, urticária, e angiodemea.

Interações de medicamentos ^{3, 5, 51}

- Anticoagulantes cumarínicos (acenocumarol, varfarina): pode aumentar o risco de sangramento. Pacientes que usam varfarina ou outros anticoagulantes cumarínicos devem ser orientados a diminuir o uso de paracetamol. Considerar o monitoria do tempo de protrombina quando for iniciado ou descontinuado o uso de paracetamol em pacientes sob tratamento anticoagulante. A interação pode ter menor relevância clínica com o uso infrequente ou em baixas doses de paracetamol.
- Carbamazepina: pode aumentar o risco de hepatotoxicidade pelo paracetamol. Em doses terapêuticas usuais dos dois fármacos, não é necessário monitoria especial do paciente.
- Etanol: pode aumentar o risco de hepatotoxicidade. Deve-se ter cuidado com pacientes que ingerem 3 ou mais doses de bebidas alcoólicas por dia e utilizem paracetamol. Pacientes devem ser orientados a não excederem dose diária de 4.000 mg de paracetamol. Alcoolistas crônicos devem evitar o uso de paracetamol.

- Fenitoína: pode diminuir a efetividade do paracetamol e aumentar o risco de hepatotoxicidade. Evitar doses elevadas e/ou uso prolongado de paracetamol. Monitorar o paciente para evidências de hepatotoxicidade. Em doses terapêuticas dos dois fármacos, geralmente não é necessário monitoria do paciente ou ajuste de dose.
- Isoniazida: pode aumentar o risco de hepatotoxicidade. O uso de paracetamol deve ser limitado em pacientes que utilizam isoniazida.
- Zidovudina: pode resultar em neutropenia ou hepatotoxicidade. Evitar uso prolongado e múltiplas doses de paracetamol em pacientes tratados com zidovudina.

Orientações ao paciente ^{3, 8, 17}

- A velocidade de absorção pode ser diminuída quando ingerido com alimentos. Ingerir com alimento se houver desconforto gástrico.
- Não é seguro ingerir dose diária acima de 4.000 mg (4 g). Não exceder a dose diária recomendada pelo risco de hepatotoxicidade.
- Muitas associações medicamentosas de venda livre contêm paracetamol. O uso simultâneo de várias preparações pode resultar em dose excessiva do fármaco.
- Relatar sinais ou sintomas de hemorragia gastrointestinal, doença hepática (p.ex. pele ou olhos amarelados) ou doença renal.
- Ingerir o medicamento com um copo cheio de água (cerca de 200 mL).
- Evitar ingestão de álcool enquanto estiver utilizando este medicamento.
- Não deve ser utilizado como automedicação:
 - para dor, por mais que 10 dias em adultos e 5 dias em crianças;
 - para febre superior a 39,5 °C, por mais que 3 dias ou febre recorrente;
 - para dor de garganta (faringite, laringite), em adultos ou crianças, por mais de 2 dias, a não ser que seja sob orientação médica, pois dor intensa por longo período ou febre recorrente pode indicar condição patológica que requer avaliação médica.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 8}

- Manter à temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. Proteger da luz, calor e umidade.

PASTA D'ÁGUA

Fernando Genovez de Avelar

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 20.4

Apresentação

- Pasta.

Indicações ^{2, 4, 29}

- Adstringente suave, em irritações cutâneas, eczemas e feridas.
- Assaduras e queimaduras de sol.

Contraindicação ²⁹

- Hipersensibilidade a algum componente da formulação.

Precaução ²⁹

- Evitar contato com olhos e mucosas.

Esquemas de administração ²⁹

Adultos e crianças

- Aplicar sobre a pele limpa, várias vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ²⁹

- Não há absorção sistêmica relevante.

Efeito adverso ²⁹

- Irritação local.

Orientações aos pacientes ^{2, 4, 29}

- Orientar para evitar contato com olhos e mucosas.
- Orientar para aplicar quantidade suficiente para cobrir a área afetada.
- Orientar para utilização como protetor da pele sensível exposta ao sol como barreira física.
- Orientar para remoção da pasta da pele com água e sabão neutro ou, se necessário, óleo mineral.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 29}

- Conservar sob temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados.

PENICILAMINA (ver CLORIDRATO DE PENICILAMINA)

PENTAMIDINA (ver ISETIONATO DE PENTAMIDINA)

PERMANGANATO DE POTÁSSIO

Ângela Maria de Souza Ponciano

Na Rename 2010: itens 5.7 e 20.2

Apresentações

- Pó ou comprimido 100 mg.

Indicações ¹

- Limpeza e tratamento de eczemas, úlceras e feridas na pele (solução diluída 1:10.000).
- Tratamento de dermatofitose dos pés (tinha do pé), pênfigo e impetigo (solução diluída 1:10.000).

Contraindicação ¹

- Curativos oclusivos.

Precauções ^{1-4, 8, 11}

- É irritante para membranas mucosas.
- Os cristais secos ou soluções concentradas de permanganato de potássio são altamente corrosivos para tecidos, enquanto que soluções diluídas são altamente irritantes. Contato com a pele provoca irritação, hiperemia, dor e queimaduras; soluções diluídas causam endurecimento da epiderme e podem manchar a pele (cor castanha). A exposição de olho a cristais secos, pó ou soluções concentradas provoca irritação, visão turva, hiperemia, manchas marrons da conjuntiva, inchaço das pálpebras e da conjuntiva e queimadura nas córneas.
- Provoca manchas no vestuário.

Esquemas de administração: ^{1-4, 8, 11}

Adultos e crianças

- Preparar uma solução aquosa concentrada a 0,1% (1:1.000), dissolvendo-se 100 mg de permanganato de potássio em 100 mL de água filtrada ou fervida; diluir 100 mL da solução concentrada para 1.000 mL (1:10), obtendo-se uma solução a 0,01% (1:10.000).

Úlceras supurativas e feridas superficiais

- Aplicar a solução diluída (0,01%), na forma de banhos ou compressas, 2 a 3 vezes ao dia.

Impetigo e crostas superficiais

- Aplicar a solução diluída (0,01%) sobre as áreas afetadas.

Lesões graves de tinha do pé

- Mergulhar os pés, a cada 8 horas, em solução diluída (0,01%).

Lesões de tinha do pé, pênfigo e impetigo

- Molhar curativo e aplicar sobre as áreas afetadas.

Efeitos Adversos ^{1, 2, 4, 11}

- Irritação local.
- Tingimento da pele.
- Intoxicação se ingerido.

Orientações aos pacientes ^{2, 11, 111}

- O permanganato de potássio é facilmente solúvel em água; soluções aquosas apresentam coloração rosa a violeta.
- A solução de permanganato de potássio pode manchar roupas.
- O tratamento deve ser suspenso quando a pele torna-se seca ou quando cessa a exsudação.

Aspectos farmacêuticos ^{4, 112}

- Armazenar sob temperatura ambiente, em envelopes de papel manteiga, ao abrigo da luz e umidade.
- Incompatibilidades: iodetos, agentes redutores e diversas substâncias orgânicas.
- O permanganato de potássio pode ser explosivo em contato com compostos orgânicos ou com outras substâncias facilmente oxidáveis.

ATENÇÃO: a ingestão da solução diluída de permanganato de potássio pode causar manchas marrons na boca e na garganta, faringite, disfagia, dor abdominal, diarreia e vômito. A ingestão de cristais secos ou da solução concentrada causa edema ou necrólise na boca, laringe, trato gastrointestinal e trato respiratório superior. Em casos graves, podem se desenvolver: síndrome de transtorno respiratório aguda, coagulopatia, hipotensão, metemoglobinemia, necrólise 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 nos olhos e pele devem ser lavadas com água abundante. Não deve ser feita neutralização ou induzida a êmese. O papel do uso de corticosteroides é controverso e não é comprovada a eficácia da N-acetilcisteína para tratar hepatotoxicidade em intoxicações pelo permanganato de potássio.

PERMETRINA

Helena Lutécia Luna Coelho

Na Rename 2010: item 20.5**Apresentações**

- Loção 1% e 5%.

Indicações ^{1, 2, 11}

- Escabiose
- Pediculose corporal e do couro cabeludo.

Contraindicações ^{3, 4, 8, 11}

- Hipersensibilidade à permetrina ou a outras piretrinas, sintéticas ou naturais.
- Crianças com menos de 2 meses de idade.

Precauções ^{1-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - inflamação ou corte na pele ou escalpo (pode exacerbar prurido, edema e eritema da lesão).
 - crianças até 2 anos de idade (usar somente sob supervisão médica).
 - pediculose pubiana para menores de 18 anos (uso não recomendado).
- Evitar contato com olhos e mucosas.
- Fator de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1-4, 8, 11}

Adultos e crianças acima de 2 anos

Escabiose e pediculose corporal

- Aplicar loção a 5% na pele limpa, da cabeça às solas dos pés, deixando em contato por 8 a 12 horas e enxaguar com água abundante. Aplicar novamente nas mãos se as mesmas forem lavadas em menos de 8 horas; repetir a aplicação após 7 dias (pediculose corporal) ou após 14 dias (escabiose).

Pediculose do couro cabeludo

- Aplicar loção a 1% 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. Repetir o tratamento após 7 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 11}

- Absorção: 2% ou menos.
- Duração da ação: 14 dias.
- Metabolismo: fígado (rapidamente biotransformada).
- Eliminação: primariamente renal.

Efeitos adversos ^{1-3, 11}

- Pouco frequentes: prurido, eritema, queimação local.
- Raros: exantema, edema.

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 11}

- Somente para uso externo em pele íntegra, em caso de contato com os olhos, lavar abundantemente com água corrente.
- Usar sabonetes neutros; sabonetes escabícidás aumentam o risco de irritação.
- Aplicar com cuidado nos espaços interdigitais e não lavar as mãos após a aplicação.
- O tratamento de pediculose do couro cabeludo deve ser acompanhado de uso de pente fino e troca diária de vestuário e de roupas de cama. As roupas devem ser fervidas e passadas a ferro bem quente para não haver reinfestação.
- É necessário investigar infestação em familiares e pessoas próximas.
- Após o tratamento da escabiose, a prurido pode permanecer por algumas semanas; isso raramente significa falha no tratamento e não é indicativo para repetição do tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 11}

- Conservar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados. Evitar congelamento.
- Manter ao abrigo de luz, calor e umidade.
- Agitar a loção antes do uso.

PERÓXIDO DE BENZOÍLA

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 20.4

Apresentações

- Gel 2,5% e 5%.

Indicações ¹⁻⁴

- Acne leve a moderada, em comedões e lesões inflamadas.
- Acne grave (adjuvante).

Contraindicação ^{3, 4}

- Hipersensibilidade a algum componente da formulação.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças com menos de 12 anos de idade (segurança e eficácia não estabelecidas).
 - lactação.
 - gravidez.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ¹⁻⁴**Adultos e crianças com idade acima de 12 anos**

- Aplicar camada fina sobre a pele previamente lavada com água e sabão, uma vez ao dia, durante três dias. Se necessário, caso não desenvolva irritação local, aplicar duas vezes ao dia. Iniciar com a formulação menos concentrada (2,5%) e usar a de maior concentração (5%) se houver necessidade.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção: transforma-se em ácido benzoico 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 ¹⁻⁴

- 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.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4}

- Orientar para lavar a região com sabão neutro 30 minutos 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.
- Alertar para evitar uso de roupas fechadas sobre o lugar de aplicação.
- Alertar que o medicamento tem ação alvejante sobre roupas e cabelo.

Aspectos farmacêuticos ³

- Conservar sob temperaturas entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo da luz.
- A conservação e estabilidade dependem do veículo utilizado; verificar orientação do produtor.

PILOCARPINA (ver CLORIDRATO DE PILOCARPINA)

PIRAZINAMIDA

Maria Inês de Toledo e Fernando de Sá Del Fiol

Na Rename 2010: item 5.2.2

Apresentações

- Comprimido 500 mg.
- Solução oral 30 mg/mL.

Indicações ^{1, 2, 48, 93}

- Tratamento de crianças com menos de 20 kg em qualquer das formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo meningoencefalite e pacientes infectados pelo HIV.
- Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina ou a isoniazida ou ao cloridrato de etambutol.

Contraindicações ¹⁻³

- Insuficiência hepática grave.
- Porfiria.
- Gota aguda.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - diabetes melito (a glicemia pode alterar repentinamente; monitorar).
 - insuficiência hepática (monitorar função hepática durante o tratamento) (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (monitorar função renal durante o tratamento) (ver Apêndice D).
- Atentar para os sintomas prodrômicos de hepatite associada ao fármaco (fadiga, anorexia, mal-estar, náusea e vômito).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{48, 93}

Crianças e adultos

Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, em qualquer das formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo pacientes infectados pelo HIV

- 35 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 4 meses de rifampicina e isoniazida.

Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, com tuberculose meningoencefálica

- 35 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 4 meses de rifampicina e isoniazida.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina

- 20 a 35 kg: 1.000 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 10 meses de isoniazida e cloridrato de etambutol.
- 36 a 50 kg: 1.000 mg a 1.500 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 10 meses de isoniazida e cloridrato de etambutol.
- Acima de 50 kg: 1.500 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 10 meses de isoniazida e cloridrato de etambutol.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a isoniazida

- 20 a 35 kg: 1.000 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 4 meses de rifampicina e cloridrato de etambutol.
- 36 a 50 kg: 1.000 mg a 1.500 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 4 meses de rifampicina e cloridrato de etambutol.
- Acima de 50 kg: 1.500 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 4 meses de rifampicina e cloridrato de etambutol.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância ao cloridrato de etambutol

- 20 a 35 kg: 1.000 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 4 meses de rifampicina e isoniazida.
- 36 a 50 kg: 1.000 mg a 1.500 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 4 meses de rifampicina e isoniazida.
- Acima de 50 kg: 1.500 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina e isoniazida, seguido de 4 meses de rifampicina e isoniazida.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Pico de concentração sérica: 2 horas.
- Meia-vida de eliminação: 9 a 23 horas (fármaco) e 15 horas (metabólito ativo). Insuficiência renal crônica: 26 horas (fármaco). Cirrose hepática: 15 horas.
- Excreção: renal (70%; 1% a 14% em forma inalterada).

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Hepatotoxicidade, hepatomegalia, icterícia e insuficiência hepática.
- Febre.
- Esplenomegalia.
- Náusea, vômito, anorexia.
- Artralgia.
- Anemia.
- Exantema, fotossensibilidade.
- Disúria, nefrite intersticial.
- Gota, porfiria.

Interações de medicamentos³

- Etionamida: pode potencializar hepatotoxicidade. Somente administrar em pacientes cuja função hepática esteja normal no início do tratamento. Avaliar a função hepática regularmente durante o tratamento. Pacientes diabéticos apresentam maiores riscos de hepatotoxicidade e de dificuldades no controle do diabetes. Descontinuar a etionamida se houver significativa alteração nos testes de função hepática.
- Zidovudina: pode ocorrer redução significativa das concentrações de pirazinamida. Monitorar a concentração de pirazinamida; tratamento antituberculose alternativo deve ser considerado.
- Rifampicina: risco de dano hepático grave. Não usar a combinação por mais de dois meses. Nunca utilizar este esquema em pacientes que: (1) estejam em uso de outros medicamentos associados com dano hepático; (2) consumam excessivamente bebida alcoólica, mesmo que o álcool seja retirado durante o tratamento; (3) tenham doença hepática; (4) tenham histórico de dano hepático associado a tratamento com isoniazida. Em pacientes que utilizem esta combinação, monitorar aminotransferases e bilirrubina no início e após 2, 4, 6 e 8 semanas de tratamento. Monitorar sinais e sintomas de dano hepático durante todo o tratamento. Alertar o paciente sobre o risco de doença hepática e a necessidade de evitar o uso de outros medicamentos com potencial hepatotoxicidade, inclusive os isentos de prescrição, como, por exemplo, paracetamol.

Orientações aos pacientes³

- Alimento não interfere na absorção.
- Orientar para não interromper o tratamento mesmo que desapareçam os sintomas.
- Avisar o médico antes de iniciar o tratamento caso apresente doença hepática, gravidez, diabetes ou gota.
- Evitar automedicação incluindo fitoterápicos e vitaminas.

- Orientar para suspender o tratamento e notificar ocorrência de náuseas e vômitos persistentes.

Aspectos farmacêuticos³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipiente fechado e protegido da luz direta.

ATENÇÃO: como sinonímia para pirazinamida (nome correspondente a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura Z, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

PIRIDOXINA (ver CLORIDRATO DE PIRIDOXINA)

PIRIMETAMINA

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 5.6.2.3

Apresentação

- Comprimido 25 mg.

Indicação¹⁻⁴

- Tratamento de toxoplasmose, em combinação com sulfadiazina ou clindamicina e folinato de cálcio.

Contraindicações^{1-4, 8}

- Primeiro trimestre de gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Insuficiência renal.
- Hipersensibilidade a pirimetamina ou a algum componente da formulação.
- Anemia megaloblástica por deficiência de ácido fólico.
- Uso concomitante de aurotioglicose.

Precauções^{1-4, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - deficiência de ácido fólico por outras causas, como alcoolismo e síndrome de má-absorção.
 - pacientes com distúrbios convulsivos, que necessitem de altas doses de pirimetamina (iniciar o tratamento com doses mais baixas).
 - lactação (ver Apêndice B).
- 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 sanguíneas, especialmente em tratamento com altas doses.

Esquemas de administração^{1, 3, 4}

Toxoplasmose

Neonatos e crianças

- 1 mg/kg/dia, por via oral, dividida em 2 doses diárias. Após 2 a 4 dias a dose deve ser reduzida pela metade e continuada por aproximadamente 1 mês (sem manifestação da doença) ou 6 a 12 meses (com manifestação da doença). Os pacientes devem ser tratados também com sulfadiazina (100 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias).

Adultos

- 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. Em seguida, as doses de ambos os fármacos devem ser reduzidas à metade e o tratamento continuado por mais 4 a 5 semanas.

Pacientes com HIV/Aids e outras imunodeficiências

- Dose de ataque: 200 mg, por via oral, seguidos de 50 a 100 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.

Mulheres grávidas (no segundo trimestre)

- 25 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 3 a 4 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8}

- 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, 8}

- Anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia.
- Nefrotoxicidade.
- Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica (raros), exantema, urticária, doença do soro, dermatite exfoliativa, hepatite.
- Distúrbios gastrointestinais, como vômito e anorexia.
- Insônia, cefaleia, vertigens.
- Alterações no ritmo cardíaco.

Interações de medicamentos ³

- Aurotioglicose: aumento do risco de discrasia sanguínea. O uso concomitante é contraindicado.
- Lorazepam: risco de hepatotoxicidade. Monitorar função hepática regularmente.
- Sulfametoxazol + trimetoprima: aumento do risco de anemia megaloblástica e pancitopenia. Evitar o uso concomitante. Monitorar a contagem de células sanguíneas e observar a ocorrência de equimoses e sangramento excessivo. Considerar a administração de ácido fólico.

Orientações aos pacientes ^{3, 8}

- Orientar para a ingestão do medicamento durante as refeições se surgirem sinais de irritação gástrica.
- Orientar para notificar o surgimento de erupções cutâneas.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter o medicamento em local seco, ao abrigo da luz e sob 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 exantema, dor de garganta, palidez, púrpura e glossite.

PODOFILINA

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 20.4

Apresentação

- Soluções 10% a 25%.

Indicação ^{1, 3, 4}

- Condilomas anogenitais externos (condiloma acuminado).

Contraindicações ¹⁻³

- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).
- Crianças.
- Diabetes.
- Uso concomitante com esteroides.
- Distúrbios circulatórios ou em verrugas que sangram.
- Hipersensibilidade à podofilina.

Precauções ¹⁻⁴

- Evitar uso sobre áreas extensas e em mucosas.
- Evitar contato com rosto, olhos, pele normal e feridas abertas.
- Para prevenir contato com a área adjacente (normal), 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.

Esquemas de administração ^{1, 3, 4}

Adultos

- Aplicar, cuidadosamente, apenas sobre as verrugas, evitando contato com a pele normal. Na primeira aplicação, lavar após 30 a 40 minutos, no máximo. Nas aplicações subsequentes, enxaguar após 1 a 4 (máximo de 6) horas. Repetir a aplicação, semanalmente, por até 4 a 6 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pode ocorrer absorção sistêmica se houver aplicação sobre áreas extensas ou feridas abertas.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Irritação local.
- Efeitos sistêmicos podem ocorrer após aplicações excessivas: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, paralisia do íleo, taquicardia, hipotensão, leucopenia transitória, trombocitopenia, insuficiência renal, hepatotoxicidade, neurotoxicidade tardia, incluindo alucinações visuais e auditivas, desorientação, confusão e delírio.

Orientações aos pacientes ³

- 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 ³

- Conservar sob 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.

POLIGELINA

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa

Na Rename 2010: item 15.6

Apresentação

- Solução injetável 3,5%.

Indicação ^{3, 4}

- Choque hipovolêmico na diálise e após parentese de grande volume.

Contraindicações ³

- Insuficiência cardíaca congestiva grave.
- Hipersensibilidade à poligelina.
- Aasma.
- Hipercalemia.
- Transtornos hemostáticos.
- Tratamento com digitálicos (as preparações de poligelina contêm íons cálcio).

Precauções ^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - pacientes sob risco de desenvolvimento de edema pulmonar e insuficiência cardíaca.
 - alergia ou predisposição a doenças alérgicas (risco de reações graves potencialmente letais).
 - ocorrência de reações anafilactoides, oligúria e insuficiência renal (ver apêndice D); interromper a infusão de poligelina.
 - crianças (controlar risco de sobrecarga de fluido).
 - idosos (monitorizar função renal; podem ser necessárias reduções de doses).
 - doença hepática crônica (ver Apêndice C).
- Retirar amostras de sangue antes da infusão de poligelina para o teste de *cross-matching* (pacientes que perderam muito sangue podem requerer transfusão sanguínea).
- A administração de grandes quantidades de poligelina está associada a distúrbios de coagulação (redução de fatores de coagulação) e hemodiluição; evitar que o hematócrito reduza a níveis abaixo de 25% a 30% e todos os pacientes devem ser observados em relação a sinais precoces de complicações sanguíneas.
- No início da infusão, monitorizar pressão venosa central.
- Monitorizar surgimento de reações de hipersensibilidade.

Esquema de administração ^{3, 4}

Crianças

- 5 a 10 mL/kg, por infusão intravenosa, em velocidade e dose que dependem da quantidade de sangue perdida e de parâmetros hemodinâmicos

Adultos

- 500 a 1.000 mL/dia (máximo de 2.500 mL/dia), por infusão intravenosa, em velocidade que normalmente não excede a 500 mL/hora.

Nota: Se o volume de fluido requerido exceder a dose máxima recomendada do coloide, podem ser também administrados cristaloides; pode ser necessário administrar concentrado de hemácias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Latência: 15 minutos.
- Duração da ação: 4 a 6 horas (dose única).
- Excreção comprometida em caso de função renal reduzida.
- Meia-vida: 3 a 8 horas; aumenta para 16 horas em pacientes com função renal reduzida.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, e reações anafilactoides graves.
- Aumento transitório no tempo de coagulação. Mesmo baixas doses diminuem a reabsorção tubular de proteínas de baixo peso molecular, levando a proteinúria.

Interações de medicamentos ³

- Gentamicina: maior risco de insuficiência renal. Monitorar função renal durante a infusão da solução de poligelina em pacientes que também fazem uso de gentamicina.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter à temperatura ambiente, de 13 a 30 °C.
- Incompatibilidade: preparações intravenosas de poligelina contêm íons cálcio e são incompatíveis com sangue contendo citrato.

POLIVITAMÍNICOS

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 10.1

Apresentações

- Solução injetável para uso adulto, contendo: retinol (3.300 a 3.500 UI), colecalciferol (200 a 220 UI), acetato de dextroalfatocoferol (10 a 11,2 UI), tiamina (3 a 3,51 mg), riboflavina (3,6 a 4,14 mg), nicotinamida (40 a 46 mg), dexpantenol/ácido pantotênico (15 a 17,25 mg), piridoxina (4 a 6 mg), ácido ascórbico (100 a 200 mg), fitomenadiona (0 a 150 microgramas), biotina (60 a 69 microgramas), ácido fólico (400 a 600 microgramas), hidroxocobalamina (5 a 6 microgramas).
- Solução injetável para uso pediátrico, contendo: retinol (2.300 a 2.327,27 UI), colecalciferol (400 UI), acetato de dextroalfatocoferol (7 UI), tiamina (1,2 mg), riboflavina (1,4 mg), nicotinamida (17 mg), dexpantenol (5 mg), piridoxina (1 mg), ácido ascórbico (80 mg), fitomenadiona (0 a 200 microgramas), biotina (20 microgramas), ácido fólico (140 microgramas), hidroxocobalamina (1 micrograma).

Indicação ^{2, 8, 52}

- Nutrição parenteral total.

Contraindicações ¹¹³

- Hipersensibilidade a qualquer dos componentes da formulação.
- Hipervitaminose pré-existente.
- Uso em neonato antes de colher amostra de sangue para detecção de anemia megaloblástica; o ácido fólico e a hidroxocobalamina contidos na formulação podem mascarar deficiências séricas dos mesmos.
- Gravidez, para doses de retinol acima de 2.500 UI. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).

Precauções ⁵²

- Usar com cuidado nos casos de deficiências vitamínicas específicas de relevância (podem requerer suplementações individualizadas).
- Uso hospitalar e restrito para prescrição apenas por especialista.
- O polivitamínico pode conter alumínio, que pode alcançar níveis tóxicos com o uso prolongado se houver disfunção renal. Neonatos prematuros apresentam maior risco devido à imaturidade renal e por requererem quantidades elevadas de soluções de cálcio e fosfato, que também contêm alumínio.
- Monitorar concentrações de vitaminas no sangue, periodicamente, para detectar o desenvolvimento de eventuais deficiências ou excessos.

Esquemas de administração ⁹

- As doses de polivitamínico devem ser estabelecidas com base nas necessidades de cada paciente e na composição do produto utilizado.
- Não administrar os polivitamínicos por injeção intravenosa direta; eles devem ser previamente diluídos e administrados exclusivamente por infusão intravenosa.
- A solução para uso adulto deve ser diluída em pelo menos 500 mL de uma solução intravenosa compatível, mas recomenda-se 1.000 mL. A solução para uso pediátrico deve ser diluída em pelo menos 100 mL de uma solução intravenosa compatível.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes

- Biotransformação hepática é significativa para ácido fólico, coлекаlциферол, dextroalfatocoferol, nicotinamida e piridoxina.
- Eliminação por via biliar é significativa para ácido fólico, coлекаlциферол, dextroalfatocoferol e riboflavina. Por via renal, é significativa para ácido ascórbico, ácido fólico, ácido pantotênico, fitomenadiona, hidroxocobalamina, nicotinamida, piridoxina, riboflavina e tiamina.

Efeitos adversos ¹¹³

- Reações anafilactoides (raras) em doses elevadas de tiamina, que são minimizadas pela associação a outras vitaminas do grupo B.
- Exantema, eritema, prurido (raros).
- Cefaleia, tontura, agitação, ansiedade (raros).
- Diplopia (raro).
- Urticária, edema periorbital e digital (raros).

Interações de medicamentos ^{3, 105}

- Anticoagulantes (dicumarol, varfarina): dextroalfatocoferol e retinol podem aumentar o risco de hemorragias; monitorar sinais e sintomas de sangramento e ajustar dose do anticoagulante se necessário. A fitomenadiona pode alterar o tempo de protrombina; pacientes usando anticoagulante oral não devem receber fitomenadiona, exceto em casos de sangramento agudo devido a efeito anticoagulante excessivo.
- Anticonvulsivantes (barbituratos, fenitoína): pode ocorrer redução dos níveis séricos de ácido fólico ou da efetividade do anticonvulsivante. Monitorar paciente para eventual diminuição do controle das convulsões e ajustar dose do anticonvulsivante conforme necessidade.
- Carbamazepina: a nicotinamida pode aumentar o risco de toxicidade por carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaleia, vômito, apneia, convulsões e coma). Monitorar as concentrações plasmáticas de carbamazepina e ajustar a dose conforme necessidade.
- Indinavir: ácido ascórbico pode diminuir as concentrações plasmáticas de indinavir. Evitar doses de ácido ascórbico acima da dose diária recomendada (15 a 50 mg/dia: 0 a 8 anos de idade; 45 a 90 mg/dia: idade a partir de 9 anos).

- Levodopa: piridoxina pode reduzir a efetividade da levodopa. Monitorar eventual redução da eficácia da levodopa. A piridoxina não interfere negativamente em pacientes que usam a associação levodopa + carbidopa.
- Minociclina: retinol pode aumentar o risco de hipertensão intracraniana benigna (*pseudotumor cerebri*). Se a associação for inevitável, monitorar pacientes para sinais e sintomas como papiledema, cefaleia grave, náusea, vômito e distúrbios visuais.
- Pirimetamina: o ácido fólico pode reduzir a eficácia da pirimetamina. O ácido fólico é ineficaz para prevenir anemia megaloblástica por pirimetamina. Usar ácido folínico.
- Retinoides (acitretina, etretinato, isotretinoína, tretinoína): risco de intoxicação por retinol. Evitar administração excessiva de retinol.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 52}

- Sinonímia: retinol (vitamina A), colecalciferol (vitamina D), acetato de dextroalfatocoferol (vitamina E), tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), nicotinamida (vitamina B3), dexpantenol/ácido pantotênico (vitamina B5), piridoxina (vitamina B6), ácido ascórbico (vitamina C), fitomenadiona (vitamina K1), biotina (vitamina B7), ácido fólico (vitamina M), hidroxocobalamina (vitamina B12).
- Armazenar sob refrigeração e ao abrigo da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O retinol é adsorvido por PVC e a administração desta vitamina pode ser inadequada se for utilizado bolsa ou equipo de PVC.
- Os polivitamínicos são compatíveis com soluções de glicose 5% e 10%, cloreto de sódio 0,9%, Ringer + lactato, emulsão lipídica e solução para nutrição parenteral; são incompatíveis com meropenem e pantoprazol.

POTÁSSIO (ver CLORETO DE POTÁSSIO E FOSFATO DE POTÁSSIO MONOBÁSICO + FOSFATO DE POTÁSSIO DIBÁSICO)

PRALIDOXIMA (ver MESILATO DE PRALIDOXIMA)

PRAZIQUANTEL

César Augusto Braum

Na Rename 2010: item 5.6.1

Apresentação

- Comprimidos de 150 mg e 600 mg.

Indicações ^{1-4, 8, 14}

- Infecções por trematódios (*Schistosoma mansoni*).
- Infecções por cestódios (*Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*).

Contraindicações ^{1, 3, 4, 8, 14}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Cisticercose ocular (risco de lesões oftálmicas irreversíveis).

Precauções ^{1, 3, 4, 8, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - tratamento de *Schistosoma mansoni* combinada a neurocisticercose (requer hospitalização do paciente).

- neurocisticercose.
- uso concomitante de fármaco inibidor ou indutor das enzimas do citocromo P-450 (pode alterar a concentração sérica do praziquantel).
- insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- distúrbios cardíacos (monitorar).
- lactação (ver Apêndice B).
- Fator de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{1-4, 8, 14}

Nota: a segurança ainda não está estabelecida para crianças com menos de 4 anos de idade.

Adultos e crianças a partir de 4 anos

Esquistossomose (Schistosoma mansoni)

- 40 mg/kg, por via oral, em dose única, ou 20 mg/kg, por via oral, 3 vezes durante um dia, em intervalos de 4 a 6 horas.

Cisticercose e neurocisticercose

- 50 mg/kg/dia, dividido em 3 doses diárias, durante 14 dias, juntamente com prednisolona (ou corticosteroide semelhante).

Infecções intestinais por Taenia saginata e Taenia solium

- 5 a 10 mg/kg, por via oral, em dose única.

Infecção por Hymenolepis nana

- 15 a 25 mg/kg, por via oral, em dose única.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 8, 14}

- Absorção oral: rápida.
- Biodisponibilidade: aproximadamente 80%.
- Pico de concentração sérica: 1 a 3 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (aproximadamente 80%).
- Meia-vida: 0,8 horas a 1,5 horas. O tempo pode aumentar no caso de dano hepático.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4, 8, 14}

- Disritimias cardíacas.
- Desconforto abdominal, náusea, vômito, diarreia, anorexia.
- Febre, urticária, prurido, eosinofilia, erupções cutâneas.
- Artralgia, mialgia.
- Cefaleia, cansaço, tontura, sonolência, astenia, convulsões.
- Em tratamento de neurocisticercose podem ocorrer cefaleia, convulsões, hipertermia, hipertensão intracraniana.

Interações de medicamentos ³

- Carbamazepina, cloroquina, fenitoína, fosfenitoína: pode resultar em redução da biodisponibilidade e efetividade do praziquantel. Considerar aumento da dose do praziquantel.
- Cetoconazol: pode resultar em aumento da concentração do praziquantel. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade do praziquantel (sonolência, tonturas, náuseas, vômitos) e ajustar dose.
- Rifampicina: pode resultar em redução da biodisponibilidade e efetividade do praziquantel. Evitar o uso concomitante.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4, 8}

- Orientar para ingerir o comprimido sem mastigar, com 250 mL de água, para evitar gosto amargo que pode causar náusea e vômito.
- Em caso de esquecimento de dose, contatar o serviço de saúde.
- Orientar para evitar atividades que exijam atenção, como dirigir e operar máquinas, até um dia após o término do tratamento.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8}

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, em local fechado, ao abrigo da umidade e da luz.

PREDNISOLONA (VER FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA)

PREDNISONA

Ângela Maria de Souza Ponciano

Na Rename 2010: itens 3.2, 3.3, 4, 5.2.3, 5.4, 6.3, 7.1 e 17.1.

Apresentações

- Comprimido de 5 mg e 20 mg

Indicações ¹

- Adjuvante em processos inflamatórios do sistema musculoesquelético
- Processos alérgicos e adjuvante em anafilaxia.
- Adjuvante no tratamento da hanseníase.
- Adjuvante no tratamento de pneumonia pneumocística moderada ou grave.
- Adjuvante no tratamento com antineoplásico.
- Imunossupressão em doença autoimune.
- Asma grave persistente e asma aguda grave

Contraindicações ^{1-3, 5, 7, 8, 91}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos componentes da formulação.
- Infecções sistêmicas.
- Uso concomitante com vacinas de vírus vivos (ex.: varíola), pois a resposta imune pode estar diminuída.
- Varicela.

Precauções ^{1-4, 6, 8, 91}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - úlcera péptica, diabetes melito, insuficiência hepática e renal (ver Apêndice D), hipertensão arterial, psicose, insuficiência cardíaca congestiva, herpes simples, osteoporose, hipotireoidismo, glaucoma, miastenia *gravis*, transtornos tromboembólicos.
 - imunodeficiência.
 - crianças e adolescentes (retardo no crescimento).
 - idosos (utilizar doses mínimas necessárias, pelo menor tempo possível).
 - diverticulite e colite ulcerativa.
 - infecção fúngica sistêmica (pode exacerbar a infecção).
 - lúpus eritematoso sistêmico (evitar o uso).
- Monitorar o peso corporal, a pressão arterial, o balanço de fluidos e eletrólitos e a concentração de glicose sanguínea durante o tratamento.
- Aumenta a susceptibilidade a infecções e a gravidade de infecções virais, como varicela e sarampo; ativa ou exacerba tuberculose, amebíase e estrongiloidíase.
- Fator de risco na gravidez (FDA): C (prednisolona); ADEC: A (ver Apêndice A).
- Supressão da reação de teste cutâneo.

Esquemas de administração ^{1, 3, 4, 8, 91}

Nota: recomenda-se a administração oral de corticoides em dose única pela manhã para diminuir a interferência sobre a secreção circadiana de cortisol. A dose deve ser ajustada sempre para a mínima suficiente para controlar os sintomas.

- As indicações e dosagem de prednisona por via oral são exatamente as mesmas que para prednisolona.

Crianças

Adjuvante em processos inflamatórios do sistema musculoesquelético

- 5 a 60 mg/dia, por via oral.

Processos alérgicos e adjuvante em anafilaxia.

- 5 a 60 mg/dia, por via oral.

Adjuvante no tratamento de pneumonia pneumocística moderada ou grave.

- Iniciar o uso da prednisona o mais cedo possível e dentro de 72 horas do tratamento antibacteriano.
- abaixo de 12 anos:
 - 1 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, nos dias 1 a 5.
 - 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, nos dias 6 a 10.
 - 0,5 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, nos dias 11 a 21.
- acima de 12 anos:
 - 40 mg, por via oral, a cada 12 horas, nos dias 1 a 5.
 - 40 mg, por via oral, a cada 24 horas, nos dias 6 a 10.
 - 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, nos dias 11 a 21.

Adjuvante no tratamento com antineoplásico.

Terapia paliativa da leucemia aguda

- 5 a 60 mg/dia, por via oral.

Leucemias e linfomas

- Até 1 ano: 25 mg e gradualmente reduzir para 5 a 10 mg/dia.
- 2 a 7 anos: 50 mg e gradualmente reduzir para 10 a 20 mg/dia.
- 8 a 12 anos: 75 mg e gradualmente reduzir para 15 a 30 mg/dia.

Imunossupressão em doença autoimune

- 0,2 a 1 mg/kg/dia ou 6 a 30 mg/m²/dia, por via oral, divididas a cada 6 ou 12 horas.

Asma grave persistente

- 0,25 a 2 mg/kg/dia, por via oral, pela manhã ou conforme necessário para controle.

Asma aguda grave

- 1 a 2 mg/kg/dia, por via oral, dividida a cada 12 horas. Dose máxima: 40 mg/dia (para criança de 5 a 15 anos) e 20 mg/dia (para criança de 1 a 4 anos). Até pico de fluxo expiratório alcançar 70% do previsto.

Adultos

Adjuvante em processos inflamatórios do sistema musculoesquelético

- 5 a 60 mg/dia, por via oral, divididos em 1 a 4 vezes ao dia, durante até 7 dias

Processos alérgicos e adjuvante em anafilaxia

- 5 a 60 mg/dia, por via oral, em dose única no período da manhã, durante 5 a 10 dias.

Adjuvante no tratamento da hanseníase

- controle da reação tipo 1: 1 a 2 mg/kg/dia, conforme avaliação clínica. Manter a dose até regressão clínica do quadro reacional. Reduzir a dose em intervalo e quantidade fixos até a dose mínima necessária para manter o paciente sem a reação.

Adjuvante no tratamento de pneumonia pneumocística moderada ou grave.

- Iniciar o uso da prednisona o mais cedo possível e dentro de 72 horas do tratamento antibacteriano.
- 40 mg, por via oral, a cada 12 horas, nos dias 1 a 5.
- 40 mg, por via oral, a cada 24 horas, nos dias 6 a 10.
- 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, nos dias 11 a 21.

Adjuvante no tratamento antineoplásico

Carcinoma de próstata

- 5 mg, por via oral, a cada 12 horas, em associação ao docetaxel (75 mg/m², por infusão intravenosa durante 1 hora, a cada 3 semanas).
- Terapia paliativa da leucemia.
- 5 a 60 mg/dia, por via oral.

Terapia paliativa de leucemias e linfomas em adultos

- 5 a 60 mg/dia, por via oral.

Imunossupressão em doença autoimune

- 100 mg/dia, reduzir gradualmente quando possível para 20 a 40 mg/dia.

Asma grave persistente

- 7,5 a 60 mg/dia, por via oral, pela manhã a cada 24 ou 48 horas, conforme necessário para controle.

Asma aguda grave

- 40 a 80 mg/dia, por via oral, dividida a cada 12 ou a cada 24 horas, até pico de fluxo expiratório alcançar 70% do previsto.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 111}

- Absorção: rápida
- Biodisponibilidade: 92%.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas.
- Biotransformação: hepática (metabólito ativo: prednisolona).
- Excreção: renal.
- Meia-vida plasmática: 2 a 3 horas.

Efeitos adversos ^{1-4, 91}

- Catarata (frequência: 2,5% a 60%), glaucoma, coriorretinopatia serosa central, papiloedema ou hipertensão intracraniana (< 2%).
- Síndrome de Cushing (obesidade do tronco, “face de lua”, comprometimento na cicatrização de feridas, estrias, edema, “corcova de búfalo”).
- Hiperglicemia, aumento do colesterol total associado ao aumento dos níveis de LDL e diminuição do HDL, aumento dos níveis de triglicerídeos; insuficiência adrenocortical, aumento de peso e apetite.
- Irregularidades menstruais e amenorreia.
- Infecções por bactérias, parasitas, fungos (dermatomicoses: entre 16% e 43%) e vírus; disseminação do vírus Varicella-Zoster; aspergilose (10% a 20% dos pacientes asmáticos).
- Tuberculose pulmonar, abscesso pulmonar, soluços.
- Diminuição do crescimento corporal de crianças que fazem uso prolongado (frequente).
- Euforia (1% a 10%), depressão (1% a 10%), alucinações (1% a 10%), insônia (1% a 10%), desorientação (1% a 10%); dificuldade para dormir, inquietação, nervosismo.
- Diminuição da função cardiovascular, necrólise do miocárdio, hipertensão.
- Acne (comum), afinamento da pele, equimoses e contusões fáceis são frequentes em pacientes idosos, eritema facial, hirsutismo, sudorese, telangiectasia, síndrome de pele escaldada estafilocócica (< 1% é grave e requer hospitalização), comprometimento na cicatrização.
- Irritação e úlcera no trato gastrointestinal, pancreatite aguda, superinfecção gastrointestinal, megacólon tóxico, náusea.
- Artralgias, mialgias, miopatia proximal, ruptura de tendão, osteoporose, necrólise asséptica óssea, fratura de vértebras e de ossos longos.
- Agranulocitose e diminuições na contagem de linfócitos e monócitos, trombocitose, leucocitose.
- Reações de hipersensibilidade.
- Mal-estar, cefaleia e vertigem.

- Retenção de fluidos e sódio, síndrome hipopotassêmica, proteinúria.
- Porfíria.

Interações de medicamentos ^{3, 5}

- Ácido acetilsalicílico: aumento do risco de ulceração gastrointestinal e de concentrações subterapêuticas de ácido acetilsalicílico no sangue.
- Alcaçuz: pode aumentar o risco de efeitos adversos da prednisona.
- Alcurônio, atracúrio, pancurônio e vecurônio: diminuição da efetividade desses relaxantes musculares; prolongamento de fraqueza muscular e miopatia.
- Alfafa: pode reduzir a efetividade da prednisona.
- Barbitúricos (ex.: amobarbital): podem reduzir a efetividade da prednisona.
- Cetoconazol, itraconazol: aumento das concentrações séricas de prednisona e do risco de seus efeitos adversos.
- Claritromicina: aumento do risco de sintomas psicóticos.
- Fenitoína e fosfenitoína: podem reduzir a efetividade da prednisona.
- Fluconazol: diminui a biotransformação e aumenta a eficácia da prednisona.
- Fluoroquinolonas (ex.: ciprofloxacino): aumento do risco de ruptura de tendões.
- Gatifloxacino: aumento da glicose sanguínea e do risco de hiperglicemia. Se for necessário o uso concomitante de gatifloxacino e prednisona, monitorar atentamente a glicemia. Tratamento de emergência de um episódio hiperglicêmico pode ser necessário.
- Montelucaste: risco de edema periférico grave.
- Primidona: pode reduzir a efetividade da prednisona.
- Quetiapina: diminuição das concentrações sanguíneas de quetiapina. Cautela quando quetiapina for administrada com glicocorticoides ou outros indutores do citocromo P450 3A.
- Rifampicina, rifapentina: pode haver redução da efetividade da prednisona.
- Ritonavir: aumento das concentrações séricas de prednisona e do risco de seus efeitos adversos.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pelo vírus da vacina. A vacinação de pacientes imunossuprimidos por corticoides sistêmicos é contraindicada.
- Varfarina: diminuição do efeito anticoagulante; ou aumento do risco de sangramento.

Orientações aos pacientes ^{3, 8}

- Se houver irritação gástrica, tomar com alimento ou leite.
- Não tomar qualquer tipo de vacina sem consultar um médico.
- Evitar contato com qualquer pessoa que tome a vacina oral contra poliomielite e com pessoas acometidas de infecções como sarampo e varicela.
- Evitar medicamentos de venda sem prescrição e uso de bebidas alcoólicas.
- Não suspender abruptamente este medicamento após uso prolongado (acima 14 dias). Após longo período de uso, a prednisona deverá ser retirada de forma gradual.
- Restringir a ingestão de sódio, suplementar a de potássio e restringir alimentos calóricos.
- Caso a condição clínica do paciente permita, administrar cálcio, calciferol, e praticar atividade física regular durante a terapia prolongada para evitar osteoporose.
- Cautela nos testes cutâneos de sensibilidade.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8}

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, em recipientes bem fechados e ao abrigo de luz, calor e umidade.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isso deve ser realizada uma pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar a prednisona ou outros medicamentos no esquema do paciente. O uso deste medicamento não deve ser suspenso sem orientação médica. Após uso prolongado (acima de 14 dias), a retirada do fármaco deve ser lenta e gradual, para evitar o risco de supressão suprarrenal de reversão demorada ^{2-4, 10}.

PRESERVATIVO MASCULINO

Paula Pimenta de Souza

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 23

Apresentações

- 170 mm X 49 mm.
- 180 mm X 52 mm.

Indicações ^{1, 114}

- Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo infecção por HIV.
- Contraceção.

Contraindicações ¹¹⁴

- Anomalias do pênis.
- Hipersensibilidade a látex.

Precauções ^{1, 114}

- Utilização concomitante com vaselina ou óleos (óleo para uso infantil, óleo de massagem, óleo de bronzamento) pode danificar preservativos de látex, comprometendo sua efetividade.
- Utilizar lubrificantes à base de água.
- Observar técnica de colocação.
- Espermicidas não devem ser usados concomitantemente.
- Cremes vaginais à base de clotrimazol danificam os preservativos masculinos; empregar outro método contraceptivo durante o uso desses cremes.

Efeito adverso ⁵⁶

- Irritação local.

Orientações aos pacientes ^{56, 114}

- Utilizar preservativo novo a cada relação e somente um preservativo por vez.
- Observar a data de validade.
- Não utilizar preservativos há muito tempo guardados em locais abafados, como bolsos de calça, carteiras ou porta-luvas de carro.
- 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 o usuário dar um nó no preservativo após o uso e descartá-lo em seguida.

Aspectos farmacêuticos ¹¹⁴

- 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) na prevenção da gravidez, mas é o único método eficaz na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.

PRILOCAÍNA (ver CLORIDRATO DE PRILOCAÍNA + FELIPRESSINA)

PRIMAQUINA (ver DIFOSFATO DE PRIMAQUINA)

PROMETAZINA (ver CLORIDRATO DE PROMETAZINA)

PROPAFENONA (ver CLORIDRATO DE PROPAFENONA)

PROPILTIOURACILA

Cláudia Du Bocage Santos Pinto
 Marcela de Andrade Conti

Na Rename 2010: item 18.2**Apresentações**

- Comprimido 50 mg e 100 mg.

Indicações ¹⁻⁴

- Hipertireoidismo.

Contraindicação ³

- Hipersensibilidade à propiltiouracila.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - pacientes com idade acima de 40 anos (risco de hipoprotrombinemia e sangramento; iniciar o tratamento com doses diárias menores, entre 150 mg e 300 mg, e monitorar o tempo de protrombina durante o tratamento).
 - uso concomitante de fármaco indutor de agranulocitose.
 - sinais de infecção (podem ser indicativos de neutropenia ou agranulocitose).
 - crianças com menos de 6 anos de idade (segurança e eficácia não foram estabelecidas).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).

- insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻⁴

Crianças com idade de 6 a 10 anos

- Dose inicial: 50 a 150 mg/dia, por via oral, divididos a cada 6 a 8 horas.

Crianças com mais de 10 e menos de 12 anos

- Dose inicial: 150 a 300 mg/dia, por via oral, divididos a cada 6 a 8 horas.

Adultos e crianças a partir de 12 anos

- Dose inicial: 100 mg, por via oral, três vezes ao dia (300 mg/dia), ajustando-se a dose, a cada 4 a 6 semanas, até alcançar eutireoidismo. 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, por via oral, fracionados em três doses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Biodisponibilidade: 55% a 75%.
- Início de ação: 24 a 36 horas.
- Pico de ação terapêutica: 17 semanas.
- Duração de efeito: 2 a 3 horas.
- Pode atravessar a barreira placentária ou atingir o leite materno, em pequenas quantidades.
- Meia-vida plasmática: 1 a 2 horas.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Febre leve e transitória, náusea, cefaleia.
- Erupção cutânea, alopecia, vasculite cutânea, exantema, síndrome de Stevens-Johnson, urticária.
- Leucopenia, trombocitopenia, anemia aplástica, agranulocitose (0,3%), hipoprotrombinemia, eosinofilia, discrasias sanguíneas, anemia hemolítica, leucemia, distúrbios da coagulação.
- Hepatite, icterícia, necrólise hepática, hepatotoxicidade, encefalopatia.
- Nefrite ou vasculite renal, nefrotoxicidade.
- Síndrome semelhante a lúpus eritematoso sistêmico, artralgia, osteomielite, artrite reumatoide, polimiosite.
- Distúrbios da tireoide, puberdade precoce, porfiria, galactorreia.
- Ototoxicidade, perda de audição.
- Pneumonia intersticial, dispneia, hipoxemia, pneumonia, dano alveolar difuso, síndrome da angústia respiratória.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Anticoagulantes orais podem ter seu efeito diminuído pela propiltiouracila. Em pacientes usuários de anticoagulantes orais, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado por ocasião da introdução ou descontinuação da propiltiouracila, bem como durante o tratamento com a mesma. O aumento da dose do anticoagulante pode ser necessário.
- Broncodilatadores, betabloqueadores e glicosídeos digitálicos podem ter seus efeitos aumentados, podendo requerer redução de doses.

Orientações aos pacientes ¹⁻³

- Alertar para a possibilidade de ocorrência de dor orofaríngea, úlceras bucais, contusões, febre.
- Tomar o medicamento fora do horário das refeições, pois os alimentos podem interferir na absorção e resultar em concentrações alteradas do medicamento.
- Contatar o médico antes de usar qualquer vacina. Evitar ficar perto de pessoas com doenças infectocontagiosas. Lavar as mãos com frequência.
- Escovar os dentes com cautela.

- O início do efeito pode ser demorado; o paciente não deve parar de usar o medicamento sem falar com o médico.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipientes bem fechados. Proteger 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 imediatamente. ^{2,3}

PROPOFOL

Thais Furtado de Souza

Na Renome 2010: item 1.1.2

Apresentação

- Emulsão injetável 10 mg/mL.

Indicações ^{4, 5}

- Indução e manutenção de anestesia geral para procedimentos cirúrgicos de curta duração.
- Tratamento de agitação em pacientes intubados e em ventilação mecânica.

Contraindicações ^{2-4, 17, 92}

- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Situações que contraindiquem anestesia geral ou sedação.
- Idade inferior a 17 anos quando intubados e em ventilação mecânica.

Precauções ^{2-4, 17, 92}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos e enfraquecidos (ajustar a dose apropriadamente).
 - hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipotensão, hipovolemia, doença cardíaca grave e doença respiratória (monitorar lipidemia, efeitos respiratórios, arritmias e hipotensão).
 - diabetes melito, pancreatite, doença hepática grave, falência renal, epilepsia, convulsão e pressão intracraniana aumentada.
 - obstetrícia (uso não recomendado).
 - interrupção da infusão (deve ser lenta; se for abrupta, pode ocasionar rápido despertar, ansiedade, agitação, tremor e irritabilidade).
 - idade inferior a 16 anos (sedação não é indicada).
 - lactação.
- Uso pediátrico é aprovado para pacientes acima de 3 anos de idade (indução anestésica) e acima de 2 meses (manutenção anestésica).
- Propofol não induz analgesia; se necessário, associar um analgésico.
- A administração intravenosa rápida pode ocasionar depressão cardiorrespiratória, principalmente, em pacientes idosos, enfraquecidos ou hipovolêmicos.
- A infusão prolongada, de doses superiores a 5 mg/kg/hora, pode ocasionar acidose metabólica, hiperpotassemia, insuficiência cardíaca, distonia e discinesia.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 17, 92}

Crianças

Indução da anestesia

- Criança acima de 3 anos: 2,5 a 3,5 mg/kg, por via intravenosa lenta, por 20 a 30 segundos.

Manutenção da anestesia

- Crianças acima de 2 meses: 7,5 a 18 mg/kg/hora, por infusão intravenosa.

Sedação em procedimento diagnóstico ou cirúrgico

- Dose inicial: 0,5 a 1 mg/kg, por infusão intravenosa durante 1 a 5 minutos. Manutenção: infusão intravenosa a velocidade de 1,5 a 4,5 mg/kg/hora.

Adultos

Indução da anestesia

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

Manutenção da anestesia

- 6 a 12 mg/kg/hora, por infusão intravenosa. Ou: 20 a 50 mg, por via intravenosa; repetir de acordo com a resposta.
- Pacientes idosos, enfraquecidos ou hipovolêmicos: 3 a 6 mg/kg/hora, por infusão intravenosa.

Sedação em tratamento intensivo

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

Sedação em procedimento diagnóstico ou cirúrgico

- Dose inicial: 0,5 a 1 mg/kg, por infusão intravenosa durante 1 a 5 minutos. Manutenção: infusão intravenosa a velocidade de 1,5 a 4,5 mg/kg/hora. Pacientes acima de 55 anos requerem doses menores.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 42}

- Início da ação: 10 a 50 segundos.
- Duração de ação: 3 a 10 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.
- Meia-vida: 1,5 a 12,4 horas; até 3 dias quando uso prolongado por 10 dias.

Efeitos adversos ^{2,-4, 17, 42}

- Apneia (frequente).
- Arritmias; hipotensão (17% em crianças, 3% a 10% em adultos).
- Movimentos coreiformes.
- Queimação ou dor no local de injeção (até 28,5%); exantema, prurido.
- Hiperlipidemia (1% a 10%).
- Acidose respiratória e acidose metabólica (inferior a 1%).
- Pancreatite pós-operatória (rara, porém grave).
- Anafilaxia.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Bupivacaína e lidocaína: aumentam o efeito hipnótico de propofol, a dose de propofol deve ser ajustada.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): pode resultar em colapso cardiovascular. O uso de erva-de-são-joão deve ser descontinuado 5 dias antes da utilização do anestésico.
- Suxametônio: pode resultar em bradicardia. Monitorizar a função cardíaca. Pré-tratamento com atropina pode prevenir bradicardia.

Orientação aos pacientes ³

- Alertar para evitar atividades que requeiram 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 3, 17, 42

- Armazenar sob temperatura de 4 a 22 °C. Evitar congelamento. Proteger da luz.
- Agitar antes de usar. Não utilizar se as fases de emulsão estiverem separadas.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Não precisa ser diluído. Entretanto, caso a diluição seja necessária, utilizar glicose 5%. A concentração mínima de propofol deve ser 0,2%, na qual é estável por até 8 horas, sob temperatura ambiente.
- Após 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.

PROPRANOLOL (ver CLORIDRATO DE PROPRANOLOL)

PROTAMINA (ver CLORIDRATO DE PROTAMINA)

PROXIMETACAÍNA (ver CLORIDRATO DE PROXIMETACAÍNA)

QUININA (ver DICLORIDRATO DE QUININA E SULFATO DE QUININA)

RANITIDINA (ver CLORIDRATO DE RANITIDINA)

RETINOL (ver PALMITATO DE RETINOL)

RIFAMPICINA

Silvio Barberato Filho e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: itens 5.2.2 e 5.2.3

Apresentações

- Cápsula 300 mg.
- Suspensão oral 20 mg/mL.

Indicações^{1, 4, 48, 93}

- Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, em qualquer das formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo meningoencefalite e pacientes infectados pelo HIV.
- Tratamento de tuberculose quando há intolerância a isoniazida.
- Tratamento de hanseníase, em combinações com outros quimioterápicos.
- Profilaxia após contato com indivíduo afetado por meningite (*Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae* tipo B) e portador assintomático.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade a rifampicina.
- Icterícia.
- Infecção ativa por *Neisseria meningitidis*.
- Uso concomitante com inibidores da protease (saquinavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir e darunavir) e voriconazol.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - dependência crônica ao álcool, porfiria e idosos.
 - mulheres em uso de contraceptivo oral (substituir o contraceptivo ou utilizar método contraceptivo adicional).
 - retomada do tratamento após intervalo prolongado (podem ocorrer reações imunológicas graves, resultando em insuficiência renal, hemólise ou trombocitopenia; se necessário, reiniciar o tratamento com dose reduzida e aumentar gradativamente, e suspender permanentemente se ocorrerem reações adversas graves).
 - uso de lentes de contato gelatinosas (lente pode ter coloração alterada).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Avaliar função hepática antes do início do tratamento.
- Rifampicina e pirazinamida não devem ser utilizadas concomitantemente em pacientes com tuberculose latente, devido aos riscos de toxicidade hepática grave e morte.

Esquemas de administração^{1, 48, 93}

Crianças

Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, em qualquer das formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo pacientes infectados pelo HIV

- 10 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida e pirazinamida, seguido de 10 mg/kg, por via oral, durante 4 meses, combinada a isoniazida.

Tratamento de crianças, com menos de 20 kg, com tuberculose meningoencefálica

- 20 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida e pirazinamida, seguido de 10 mg/kg a 20 mg/kg, por via oral, durante 4 meses, combinada a isoniazida.

Tratamento de tuberculose com intolerância a isoniazida

- 20 a 35 kg: 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a pirazinamida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 300 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses, combinada a cloridrato de etambutol.

Tratamento de hanseníase (esquemas paucibacilar e multibacilar)

- Paucibacilar: 450 mg, em combinação com 50 mg de dapsona, 1 vez ao mês (dose supervisionada), ambos por via oral, durante 6 meses, junto com dapsona (50 mg/dia), por via oral, durante 6 meses. Crianças com menos de 10 anos requerem ajuste de dose.
- Multibacilar:

- crianças com 30 kg ou mais: rifampicina 450 mg + clofazimina 150 mg + dapsona 50 mg, todos por via oral, em uma dose mensal supervisionada, durante 12 meses. E dapsona 50 mg/dia + clofazimina 50 mg, em dias alternados, por via oral, durante 12 meses;
- crianças com menos de 30 kg: rifampicina 10 a 20 mg/kg + clofazimina 5 mg/kg + dapsona 1,5 mg/kg, todos por via oral, em uma dose mensal supervisionada, durante 12 meses. E clofazimina 1 mg/kg/dia + dapsona 1,5 mg/kg/dia, por via oral, durante 12 meses.

Profilaxia após contato com indivíduo com meningite por *N. meningitidis* e portador assintomático

- Neonatos: 5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias.
- Crianças a partir de 1 mês: 10 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias; dose máxima: 600 mg.

Profilaxia após contato com indivíduo com meningite por *H. influenzae* tipo B

- Neonatos: 10 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 4 dias.
- Crianças a partir de 1 mês: 20 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 4 dias.

Adultos e adolescentes

Tratamento de tuberculose com intolerância a isoniazida

- 36 a 50 kg: 300 mg a 600 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a pirazinamida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 300 mg a 600 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses, combinada a cloridrato de etambutol.
- Acima de 50 kg: 600 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a pirazinamida, cloridrato de etambutol e sulfato de estreptomicina, seguido de 600 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 meses, combinada a cloridrato de etambutol.

Tratamento da hanseníase (esquemas paucibacilar e multibacilar)

- Paucibacilar: 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), por via oral, 1 vez ao mês (dose supervisionada), em combinação com dapsona (100 mg/dia), por via oral, durante 6 meses.
- Multibacilar: 600 mg (2 cápsulas de 300 mg), em combinação com 300 mg de clofazimina, ambos por via oral, 1 vez ao mês (dose supervisionada), junto com clofazimina (50 mg/dia) e dapsona (100 mg/dia), por via oral, durante 12 meses.

Profilaxia após contato com indivíduo com meningite por *N. meningitidis* e portador assintomático

- 600 mg, por via oral, a cada 12 horas, durante 2 dias.

Profilaxia após contato com indivíduo com meningite por *H. influenzae* tipo B

- 600 mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 4 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Alimentos podem reduzir ou atrasar a absorção.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 4 horas.
- Meia-vida: 1,5 a 5 horas.
- Metabolismo: hepático. A meia-vida é prolongada em paciente com insuficiência hepática grave.
- Excreção: renal (15% a 30%) e fecal (60% a 65%).
- Não dialisável.

Efeitos adversos¹⁻³

- Mais graves: trombocitopenia e hepatotoxicidade.
- Mais comuns: coloração vermelho-alaranjada de urina, lágrima, saliva e suor; azia, perda de apetite e náusea; sintomas semelhantes aos da gripe; alteração da função hepática.

- Outros: vômito, diarreia, cefaleia, tontura, exantema, febre, colapso, choque, coagulação intravenosa disseminada, anemia hemolítica, insuficiência renal aguda, edema, fraqueza muscular, miopatia, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, reações penfigoides, leucopenia, eosinofilia e distúrbios menstruais.

Interações de medicamentos³

- Amiodarona, anticorpos monoclonais (como imatinibe), antirretrovirais (amprenavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, maraviroque, nelfinavir, nevirapina, ritonavir), atovaquona, dronedarona, imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, tensirolimo), irinotecano, itraconazol, micofenolato de mofetila, praziquantel, quetiapina, telitromicina: uso concomitante com rifampicina pode resultar em diminuição da concentração plasmática destes fármacos.
- Atazanavir e fosamprenavir: pode resultar em diminuição da concentração plasmática de atazanavir. Evitar uso concomitante.
- Etionamida, isoniazida e pirazinamida: o uso concomitante com rifampicina pode resultar em hepatotoxicidade. Monitorar função hepática.
- Lopinavir e ritonavir: pode resultar em diminuição da concentração plasmática e da efetividade do lopinavir/ritonavir. Uso concomitante é contraindicado, mas pode ser considerado nos casos em que a dose dos inibidores de protease estejam aumentadas. Monitorar hepatotoxicidade.
- Saquinavir: pode resultar em diminuição da concentração plasmática e da efetividade do saquinavir, além de causar aumento da toxicidade hepática. Evitar uso concomitante.
- Tipranavir e darunavir: pode resultar em diminuição da concentração plasmática de tipranavir/ritonavir e darunavir, aumentando o risco de resistência. Evitar uso concomitante.
- Voriconazol: pode resultar em redução da exposição sistêmica ao voriconazol. Evitar uso concomitante.

Orientações aos pacientes¹⁻⁴

- Orientar para utilizar o medicamento com estômago vazio, 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Agitar a suspensão antes de usar.
- Treinar pacientes e cuidadores para reconhecerem sinais de doença hepática. Descontinuar o tratamento e procurar imediatamente uma Unidade de Saúde se ocorrer náusea persistente, vômito, mal-estar e icterícia.
- Orientar mulheres em uso de contraceptivos orais para substituí-los ou utilizar métodos contraceptivos adicionais. Notificar imediatamente se houver suspeita de gravidez.
- Informar que este medicamento pode alterar a coloração (para vermelho-alaranjado) da urina, lágrima, saliva, suor e lentes de contato gelatinosas.
- Não usar bebidas alcoólicas enquanto estiver usando este medicamento.

Aspectos farmacêuticos³

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, proteger da luz, calor e umidade.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número muito elevado de interações de medicamentos, devendo-se realizar pesquisa específica quanto a este aspecto ao considerar a introdução ou descontinuação de outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente. A rifampicina induz o metabolismo pelo complexo CYP450, reduzindo a concentração de outros fármacos metabolizados por estas enzimas. Na presente monografia estão descritas apenas as interações classificadas como contraindicadas e graves, não sendo incluídas aquelas de gravidade moderada.

RIFAMPICINA + ISONIAZIDA + PIRAZINAMIDA + CLORIDRATO DE ETAMBUTOL

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 5.2.2

Apresentação

- Comprimido 150 mg (rifampicina) + 75 mg (isoniazida) + 400 mg (pirazinamida) + 275 mg (cloridrato de etambutol).

Indicação¹

- Tratamento (fase intensiva) de adultos e crianças a partir de 10 anos de idade, em qualquer das formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo meningoencefalite e pacientes infectados pelo HIV.

Contraindicações

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

Precauções

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

Esquemas de administração ⁴⁸

Adultos e crianças a partir de 10 anos de idade

Tratamento da tuberculose pulmonar e extrapulmonar, incluindo meningoencefalite e pacientes infectados pelo HIV (fase intensiva)

- 20 a 35 kg: 2 comprimidos, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 2 meses.
- 36 a 50 kg: 3 comprimidos, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 2 meses.
- acima de 50 kg: 4 comprimidos, por via oral, a cada 24 horas, durante os primeiros 2 meses.

Nota: Após fase intensiva (2 meses), segue-se tratamento com rifampicina + isoniazida (fase de manutenção) (ver monografia específica desta associação na página 790).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

Efeitos adversos

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

Interações de medicamentos

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

Orientações aos pacientes

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

Aspectos farmacêuticos

- Consultar as monografias individuais referentes aos fármacos desta associação.

ATENÇÃO: como sinóníma para a associação rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (nomes correspondentes a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura RHZE, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

RINGER + LACTATO (VER SOLUÇÃO DE RINGER + LACTATO)

RISPERIDONA

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 13.4

Apresentações

- Comprimido 1 mg e 3 mg
- Solução oral 1 mg/mL

Indicações^{3, 4}

- Esquizofrenia resistente ao tratamento com antipsicóticos típicos

Contraindicações^{3, 4}

- Hipersensibilidade a risperidona

Precauções^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - problemas cardiovasculares, condições predisponentes para hipotensão, história de doença vascular cerebral, Doença de Parkinson, epilepsia.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - idosos.
 - diabéticos (risco de hiperglicemia).
 - associação com outros antipsicóticos (risco de síndrome neuroléptica maligna).
 - doses elevadas e/ou uso prolongado (risco de discinesia tardia).
 - suspensão do tratamento (deve ser gradual para evitar o aparecimento de sintomas de abstinência como sudorese, náuseas e vômitos).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{3, 4}

Adultos

Esquizofrenia

- Iniciar com 1 ou 2 mg/dia, por via oral, em 1 ou 2 tomadas, aumentar, caso necessário, 1 ou 2 mg por semana, até o máximo de 6 mg/dia. Reduzir a dose para idosos, diabéticos ou pacientes com insuficiência renal ou hepática. Nestes casos iniciar com 0,5 mg/dia em 1 ou 2 tomadas, aumentando, caso necessário, até o máximo de 4 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Bem absorvido por via oral.
- Pico plasmático: 1 a 2 horas.
- Metabolismo hepático.

- Meia-vida de eliminação: 20 a 30 horas.

Efeitos adversos ^{3, 4}

- Frequência <10% incluem agitação, insônia, ansiedade e cefaleias.
- Frequência entre 1% e 10%: dispepsia, náuseas e vômitos, dor abdominal, obstipação, visão turva, priapismo, incontinência urinária, erupções cutâneas, sonolência, dificuldade de concentração, tontura, fadiga, rinite, aumento de peso, taquicardia, hipotensão ortostática, hipertensão arterial, convulsões, hiponatremia, síndrome neuroléptica maligna e discinesia tardia.

Interações de medicamentos ³

- Ácido valproico: pode resultar em aumento da concentração plasmática de ácido valproico. Ao introduzir ou alterar dose de risperidona no esquema terapêutico do paciente, monitorar o aumento de amônia bem como a concentração de ácido valproico.
- Bepridil, cisaprida, mesoridazina, pimozida, quetiapina, terfenadina, tioridazina, ou agentes antiarrítmicos (como quinidina, disopirâmida, procainamida): aumento do risco de cardiotoxicidade. Associação com risperidona é contraindicada.
- Bupropiona, fluoxetina, itraconazol, lamotrigina, paroxetina: pode resultar em aumento da concentração plasmática de risperidona. Monitorar resposta clínica, aparecimento de efeitos adversos e ajustar a dose de risperidona.
- Carbamazepina: risco de aumento do efeito de risperidona. Monitorar efeitos durante as primeiras 8 semanas.
- Cimetidina e ranitidina: pode resultar em aumento da biodisponibilidade de risperidona. Monitorar o aparecimento de eventos adversos.
- Fenitoína, fenobarbital, topiramato: pode resultar em diminuição do efeito de risperidona. Monitorar resposta clínica e ajustar a dose de risperidona. Pode ser necessário aumentar a dose de risperidona.
- Ginkgo: o uso concomitante pode resultar no aumento dos efeitos adversos da risperidona, sendo desaconselhado o uso de ginkgo durante o tratamento com este fármaco.
- Levorfanol e metadona: o uso concomitante com risperidona pode desencadear crise de abstinência em pacientes dependentes de opiáceos. Monitorar sinais e sintomas de abstinência.
- Linezolida: risco de síndrome serotoninérgica. Monitorar sinais como anormalidades neuromusculares, hiperatividade autonômica ou alteração de estado mental. Caso ocorram, interromper o uso de linezolida.
- Lítio: pode resultar em fraqueza, discinesias, aumento de sintomas extrapiramidais, encefalopatias e danos cerebrais. Monitorar sinais de toxicidade ou efeitos extrapiramidais.
- Midodrina: aumento do risco de distonia aguda. Monitorar sinais de distonia aguda ou de outros efeitos adversos.
- Ritonavir: risco de toxicidade por aumento da concentração plasmática de risperidona. Atenção a sinais e sintomas de toxicidade neuroléptica como hipotensão, sedação, efeitos extrapiramidais, arritmias. Reduzir a dose de risperidona.
- Sinvastatina: risco de miopatia ou rabdomiólise em decorrência do aumento das concentrações de sinvastatina. A associação com risperidona é contraindicada.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Alertar que pode afetar a capacidade de realizar atividades que exigem concentração e coordenação motora como operar máquinas e dirigir.
- Orientar para não suspender tratamento abruptamente.
- Aconselhar mulheres em idade fértil a notificarem suspeita de gravidez.
- Não usar bebida alcoólica enquanto estiver usando o medicamento.

- Causa fotossensibilidade, usar protetor solar.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Conservar protegido da luz e à temperatura ambiente, entre 15 e 25 °C. Manter os comprimidos longe de umidade. Não congelar a solução oral.
- A solução oral é compatível com água, café e suco de laranja e incompatível com refrigerante de cola ou chá.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, devendo-se realizar pesquisa específica quanto a este aspecto ao considerar a introdução ou descontinuação da risperidona ou de outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

RITONAVIR

Vanessa Rocha Machado

Na Rename 2010: item 5.5.2.4

Apresentações

- Cápsula 100 mg.
- Solução oral 80 mg/mL.

Indicações ^{1, 2}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros antirretrovirais.

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade ao ritonavir.
- Porfiria.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Uso concomitante com os seguintes fármacos: quinidina, bosentana, pimozida, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), ergotamina e análogos e voriconazol.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática, hepatites B e C crônicas e cirrose (ver Apêndice C).
 - hemofilia A e B, diabetes melito, dislipidemias, anormalidades na condução cardíaca e reações alérgicas.
- Há risco de resistência cruzada com outros inibidores de protease.
- Suspender o tratamento em caso de pancreatite.
- A amamentação não é recomendada em pacientes infectadas por HIV (ver Apêndice B).
- A solução oral contém propilenoglicol, pelo que deve ser evitada em mulheres grávidas e em pacientes com insuficiência renal (ver Apêndice D) ou insuficiência hepática.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 57}

Crianças a partir de 2 anos

Tratamento da infecção por HIV

- 250 a 400 mg/m², por via oral, a cada 12 horas. Incrementos de dose de 50 mg/m², a cada 2 a 3 dias, até atingir a dose usual. Dose máxima: 1.200 mg/dia.

Como adjuvante farmacológico de outros inibidores de protease

- 100 a 200 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas.

Adolescentes e adultos

Tratamento da infecção por HIV

- 600 mg, por via oral, a cada 12 horas. Iniciar com dose de 300 mg, por via oral, a cada 12 horas, e aumentar 100 mg, a cada 12 horas até atingir a dose usual, no máximo em 14 dias.

Como adjuvante farmacológico de outros inibidores de protease

- 100 a 200 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas.

Nota: Indicado para uso conjunto a outros inibidores de protease.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2-4, 57}

- Absorção aumenta com alimento.
- Pico de concentração sérica: 2 (jejum) a 4 horas (sem jejum).
- Início de resposta: 1 a 2 semanas.
- Meia-vida: 3 a 5 horas.
- Metabolismo preponderantemente hepático.
- Excreção: fecal (86,4%) e renal (11,3%). Em crianças: a excreção é de 1,5 a 1,7 vezes mais rápida.
- Não é removido por diálise.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Hiperglicemia, hiperlipidemia (31% a 65%), lipodistrofia, diabetes melito (< 2%).
- Aumento dos níveis de transaminases e descompensação hepática.
- Náusea (18% a 47%), diarreia (2% a 25%), vômito (2% a 25%), dor abdominal (8% a 21%), anorexia, xerostomia, alterações no paladar (5% a 17%).
- Pancreatite (<2%).
- Hematomas espontâneos, sangramento, anemia, neutropenia, trombocitopenia.
- Astenia (10% a 28%), parestesia (3% a 7%), mialgia, miosite, rabdomiólise.
- Exantema, prurido, síndrome de Stevens-Johnson (rara).
- Hematúria, disúria, nictúria, pielonefrite (<2%).
- Desidratação.

Interações de medicamentos ³

- Acenocumarol, varfarina, contraceptivos, levotiroxina, didanosina: redução ou perda da eficácia destes fármacos associados a terapia com ritonavir. Monitorar a concentração plasmática dos fármacos em questão para adequar o melhor manejo clínico. Orientar para o uso de outro método contraceptivo e monitorar estreitamente os níveis dos hormônios tireoidianos (levotiroxina).
- Ácido fusídico, posaconazol, quinupristina + dalfopristina: aumento da concentração plasmática e risco de toxicidade pelo ritonavir. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (diarreia, náuseas, mialgia, febre, anormalidades hepáticas). É recomendado ajuste de dose de ritonavir, quando necessário. Atenção especial para o ácido fusídico devido a hepatotoxicidade, sendo que a associação deve ser evitada.
- Ácido valproico, bupropiona, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, paroxetina, metadona: redução da concentração plasmática dos fármacos que atuam no sistema nervoso central. Monitorar o paciente quanto à perda da eficácia dos mesmos e considerar aumento de dose, se necessário. Monitorar os sinais de crises convulsivas no uso de fenitoína concomitante com ritonavir e precipitação de crise de abstinência quando a combinação é com metadona.
- Alho (*Allium sativum*): redução na concentração dos inibidores da protease, com aumento do risco de resistência ao vírus e de ineficiência do tratamento. Evitar o uso de alho na alimentação e monitorar os níveis sanguíneos e sintomas de toxicidade pelos inibidores da protease, ajustando a dose conforme necessário.

- Anfetaminas, aprepipanto, claritromicina, fentanila, rifabutina: aumento da concentração plasmática destes fármacos associados a terapia com ritonavir. Sinais e sintomas de toxicidade: fentanila pode levar a depressão do sistema nervoso central e respiratória; claritromicina tem como sintomas de toxicidade náuseas, diarreia, dispnéia e toxicidade renal; anfetaminas causam agitação, taquicardia, dispnéia, hipertensão.
- Antagonistas dos canais de cálcio (anlodipino, diltiazem, verapamil): aumento da concentração plasmática e o risco de toxicidade dos bloqueadores de canais de cálcio. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão, arritmias cardíacas). Reduzir a dose do bloqueador de canais de cálcio, se necessário.
- Antipsicóticos (clozapina, risperidona): aumento da concentração plasmática e do risco de sua toxicidade. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (efeitos extrapiramidais, sedação, cefaleia, náusea, fraqueza, convulsão, hipotensão, arritmias cardíacas). Reduzir a dose do antipsicótico, se necessário.
- Antidepressivos/ansiolíticos (alprazolam, amitriptilina, clonazepam, fluoxetina, imipramina, nefazodona, trazodona): aumento da concentração plasmática e do risco de toxicidade dos fármacos antidepressivos/ansiolíticos. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (xerostomia, sedação, visão borrada, hipotensão, cefaleia, confusão, náusea, sonolência, retenção urinária, arritmias cardíacas). Reduzir a dose do antidepressivo/ansiolítico, se necessário. Em particular, nefazodona e fluoxetina podem provocar alterações cardíacas e neurológicas.
- Antifúngicos (cetoconazol, itraconazol): podem ter aumento da sua concentração plasmática. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (parestésias ou efeitos gastrointestinais persistentes). Redução da dose do antifúngico é recomendada, sendo que doses superiores a 200 mg não são indicadas na terapia combinada com lopinavir/ritonavir.
- Anti-inflamatórios esteroides/antigotosos (colchicina, dexametasona, fluticasona, prednisona): aumento da concentração plasmática dos anti-inflamatórios. Pode ocorrer toxicidade fatal na combinação de colchicina com ritonavir, estando contraindicada para pacientes com disfunção renal e/ou hepática. Monitorar os sinais e sintomas no uso concomitante de ritonavir com corticosteroides para o risco de síndrome de Cushing (ganho de peso, rubor na face e pescoço, hipertensão e aparecimento de pêlos pelo corpo) e reduzir a dose do corticosteroide.
- Antineoplásicos/imunossupressores (docetaxel, dutasterida, everolimo, tacrolimo, vimblastina): aumento da concentração plasmática e risco de toxicidade desses fármacos. Monitorar os níveis plasmáticos e sinais e sintomas de toxicidade (nefrotoxicidade, hiperglicemia, hiperpotassemia, transtornos neuropsiquiátricos, obstipação, transtornos hematológicos, diarreia). Reduzir a dose do imunossupressor/antineoplásico, se necessário.
- Antirretrovirais (amprenavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, maraviroque): aumento da concentração plasmática destes antirretrovirais ou do ritonavir. Monitorar o paciente quanto os efeitos adversos (elevação das transaminases hepáticas, tontura, exantema). Pode ser necessário reduzir dose. Associações de ritonavir com delavirdina ou efavirenz podem induzir aumento da concentração plasmática de ritonavir, sendo necessário monitorar os sinais de toxicidade pelo ritonavir (diarreia, náusea, mialgia, febre, anormalidades hepáticas) e ajuste na dose do mesmo.
- Didanosina, rifapentina, rifampicina: redução ou perda da atividade antirretroviral. Deve ser avaliada a possibilidade de substituição por outros fármacos com a mesma finalidade terapêutica. Na terapia combinada de ritonavir

com didanosina a administração dos fármacos deve ser feita com duas horas e meia de diferença.

- Digoxina, disopiramida, metoprolol: aumento da concentração plasmática dos fármacos com ação cardiovascular. Monitorar os sinais e sintomas de toxicidade (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas, efeitos colinérgicos, hipotensão, tontura, falência cardíaca, sedação, bradicardia). Monitorar a concentração plasmática, principalmente, da digoxina, reduzindo a dose quando necessário.
- Hipolipemiantes inibidores da HMGCoA redutase (lovastatina, sinvastatina, rosuvastatina): aumento do risco de desenvolver miopatias ou rabdomiólise. Monitorar o paciente quanto os sinais de mialgia, fragilidade e fraqueza, assim como os níveis do marcador creatina quinase. No caso de creatina quinase aumentada ou diagnóstico/suspeita de miopatias ou rabdomiólise, deve-se suspender o uso das estatinas.
- Sildenafil, tadalafila: aumento da biodisponibilidade e risco de efeitos adversos (hipotensão, rubor, cefaleia, mudanças visuais, priapismo).
- Tenofovir: aumento da biodisponibilidade do tenofovir. Monitorar marcadores de integridade óssea e concentrações plasmáticas de aminotransferases, além dos sinais de toxicidade hepática e renal.
- Teofilina: redução na concentração plasmática da teofilina. Pode ser necessário aumentar dose de teofilina.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Agitar o frasco da solução oral antes de cada uso.
- Orientar para ingerir com alimentos.
- Orientar para o uso de outro método contraceptivo devido a redução da eficácia dos contraceptivos hormonais à base de estrogênios quando em uso concomitante com ritonavir.
- Informar ao paciente que o ritonavir apresenta inúmeras e significativas interações. Antes de usar qualquer outro medicamento, inclusive plantas medicinais, informar o médico.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.

Aspectos farmacêuticos ³

- As cápsulas devem ser armazenadas sob refrigeração de 2 a 8 °C e protegidas da luz. Ou a temperatura ambiente se for utilizada em até 30 dias.
- A solução oral deve ser armazenada a temperaturas ambiente, entre 15 e 30 °C e protegida de calor excessivo. Não refrigerar.
- A solução oral deve ser dispensada em sua embalagem original.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, devendo-se realizar pesquisa específica sobre potenciais interações antes de prescrever outros medicamentos a usuários de ritonavir, ou antes de introduzir ou retirar qualquer medicamento do esquema do paciente.

SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL

Letícia Figueira Freitas

Rachel Magarinos-Torres

Na Rename 2010: item 11

Apresentação

- Pó para solução oral

Indicações ^{1, 4}

- Reposição hidreletrolítica no tratamento da desidratação.
- Tratamento de diarreia aguda.

Precauções ^{1, 2, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - hipernatremia (a reidratação deve ser lenta, em cerca de 12 horas).
- A reidratação oral não é apropriada nos casos de obstrução gastrointestinal ou quando a terapia de reidratação parenteral é indicada, como em desidratação grave ou vômito intratável.

Esquemas de administração ^{1, 2, 4}

Crianças

- Dose de 75 mL/kg, por via oral, em pequenos volumes no período de 4 horas. Pode-se aumentar a quantidade caso a criança continue com episódios frequentes de diarreia.
- Dose de 200 mL, por via oral após cada episódio de diarreia.
- Pode ser administrado à velocidade de 20 mL/kg/hora, por sonda nasogástrica, no período de 6 horas.

Adultos

- Dose de 200 a 400 mL (de acordo com a perda de fluido), por via oral após cada episódio de diarreia.

Nota: A reidratação oral deve continuar até que cesse a diarreia; volumes maiores podem ser dados quando os episódios de diarreia na criança são muito frequentes; em caso de vômito, suspender a reidratação por 10 minutos, recomeçando em velocidade e quantidade menores e com maior frequência; suplementação de zinco deve ser feita após 4 horas de reidratação, tão logo a criança volte a comer; em casos suspeitos de cólera deve-se aumentar a concentração de sódio.

Efeitos adversos ^{1, 4, 28}

- Podem ocorrer vômitos após administração rápida.
- A administração de soluções muito concentradas, ou nos portadores de insuficiência renal, pode resultar em hipernatremia e hiperpotassemia.

Orientações aos pacientes ^{1, 4, 28}

- A solução deve ser preparada somente com água filtrada ou, preferentemente, 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.
- Após a preparação, pode ser armazenada em geladeira, por um período máximo de 24 horas e depois deve ser desprezada.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 2, 28}

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C e em lugar seco e fresco.
- Composição por litro após preparo: cloreto de sódio 2,6 g (75 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 di-idratado 2,9 g (10 mmol de citrato).
- Na falta de glicose anidra e citrato de sódio, pode-se substituir por sacarose (27 g/litro de água) e bicarbonato de sódio (2,5 g/litro de água).

SALBUTAMOL (ver SULFATO DE SALBUTAMOL)

SAQUINAVIR

Karen Luise Lang

Na Rename 2010: item 5.5.2.4

Apresentação

- Cápsula 200 mg.

Indicação¹⁻⁴

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros fármacos antirretrovirais.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade ao saquinavir.
- Insuficiência hepática grave (ver Apêndice C).
- Uso concomitante com antiarrítmicos (amiodarona, propafenona, quinidina), ergotamina e análogos, rifampicina, pimozida, midazolam e erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*).
- Uso como único inibidor de protease na terapia.

Precauções¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal grave.
 - insuficiência hepática.
 - hepatites B e C crônicas, cirrose, alcoolismo, pancreatite recente, hipertrigliceridemia, hemofilia A e B ou diabetes melito.
 - consumo de alho, *in natura* ou em cápsulas (pode reduzir as concentrações plasmáticas de saquinavir).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 3, 57}

Adultos

Associado com ritonavir

- 1.000 mg, por via oral, combinado com ritonavir 100 mg, a cada 12 horas.

Associado com lopinavir

- 1.000 mg, por via oral, combinado com lopinavir 400 mg, a cada 12 horas.

Em associação com outros antirretrovirais

- 1.200 mg, por via oral, a cada 8 horas, em combinação com outro antirretroviral.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- 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 adversos¹⁻⁴

- Náusea (4 a 20%), diarreia (4 a 20%), dispepsia (4 a 20%), desconforto abdominal (4 a 20%) e pancreatite.
- Astenia (9%), parestesia (4%), neuropatia periférica (5%), ansiedade, depressão, confusão, agitação, insônia, irritabilidade, alucinação, letargia, sonolência e euforia (2%).
- Hepatotoxicidade (menos de 1%).
- Nictúria, cólica renal, infecção e sangramento do trato urinário (2%).
- Acne, dermatite, eczema, foliculite, fotossensibilidade, mudanças na pigmentação da pele, exantema maculopapular, ulceração, urticária, xerodermia, prurido (2%).
- Hiperglicemia, cetoacidose, hipotireoidismo, ginecomastia, lipodistrofia, aumento nos níveis de prolactina, dislipidemia.

- Anemia (2%), neutropenia (2%), trombocitopenia (2%), pancitopenia (2%), hemorragia, tromboflebite e vasoconstrição periférica.
- Pneumonia, bronquite, tosse, dispneia, rinite, sinusite, hemoptise (2%).

Interações de medicamentos³

- Ácido fusídico pode causar hepatotoxicidade e aumento da concentração plasmática de ambos fármacos. Recomenda-se evitar a associação.
- Alfentanila, bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamil, etc.), ciclosporina, colchicina, dapsona, digoxina, everolimo, fentanila, flunarizina, maraviroque, metadona, sildenafil, sirolimo, tacrolimo: têm sua toxicidade aumentada pelo saquinavir. Quando possível, deve-se avaliar a redução da dose dos fármacos associados ao saquinavir.
- Amprenavir e darunavir: podem ter suas concentrações plasmáticas reduzidas. Ajustes na dose de amprenavir podem ser necessários para manter o efeito antiviral. A associação de saquinavir com darunavir deve ser evitada.
- Atazanavir, cetoconazol, cimetidina, claritromicina, delavirdina, indinavir, nelfinavir, omeprazol: o uso concomitante pode levar a aumento de efeito/toxicidade de saquinavir: Quando possível, deve-se avaliar a redução da dose dos fármacos associados ao saquinavir.
- Carbamazepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, fosfenitoína, nevirapina, rifampicina, tipranavir: pode haver redução de efeito de saquinavir. Deve-se avaliar a utilização de fármacos alternativos em pacientes em terapia com saquinavir. Caso a associação seja necessária, ajustes na dose de saquinavir podem ser necessários para manter o efeito antiviral.
- Efavirenz: pode resultar na redução da concentração plasmática de ambos fármacos. Não se recomenda a utilização de saquinavir como único inibidor de protease em associação com efavirenz.
- Itraconazol e voriconazol: podem aumentar a concentração plasmática e a incidência de efeitos adversos de ambos os fármacos. Monitorar o paciente para sinais de toxicidade.
- Loperamida e rifabutina: podem reduzir a concentração plasmática de saquinavir e ter suas concentrações plasmáticas aumentadas. A associação não é recomendada, especialmente em terapias prolongadas.
- Sinvastatina e demais estatinas: o uso concomitante com saquinavir aumenta o risco de desenvolvimento de miopatias e/ou rabdomiólise. A associação não é recomendada, mas caso seja necessária deve-se monitorar sinais de toxicidade.
- Varfarina: o uso concomitante com saquinavir aumenta o risco de sangramento. Caso a associação seja necessária, deve-se monitorar o tempo de protombina e avaliar a redução da dose de varfarina.

Orientações aos pacientes^{3, 4}

- Orientar para ingerir o medicamento 2 horas após as refeições.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do vírus HIV.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Alertar para o grande número de interações de medicamentos, recomendando avisar o médico antes de usar qualquer outro medicamento.

Aspecto farmacêutico^{3, 4}

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 a 25 °C, ao abrigo de ar, luz e em recipiente bem fechado.

ATENÇÃO: este fármaco apresenta muitas interações de medicamentos, devendo-se realizar pesquisa específica quanto a este aspecto ao considerar a introdução ou descontinuação do saquinavir e/ou outros medicamentos no esquema terapêutico do paciente.

A segurança e eficácia não estão estabelecidas para crianças e adolescentes menores de 16 anos.

SINVASTATINA

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.3 e 14.7

Apresentação

- Comprimidos de 10 mg, 20 mg e 40 mg.

Indicações¹⁻⁴

- Prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica.
- Dislipidemias, associado a dieta.

Contraindicações^{1-4, 33}

- Hipersensibilidade à sinvastatina.
- Doença hepática aguda.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções^{1-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso prolongado de álcool.
 - durante grandes procedimentos cirúrgicos, insuficiência renal ou miopatia (há risco aumentado de miopatia/rabdomiólise; suspender o uso se ocorrer tal reação).
 - uso concomitante com amiodarona ou verapamil (a dose de sinvastatina não deve exceder a 20 mg/dia).
 - uso concomitante com diltiazem (a dose de sinvastatina não deve exceder a 40 mg/dia).
 - crianças com menos de 10 anos de idade (a segurança da sinvastatina não foi estabelecida).
- Causas secundárias de hiperlipidemias devem ser afastadas antes de iniciar o tratamento.
- Monitorar a função hepática periodicamente (ver Apêndice C).
- Monitorar a função renal periodicamente (ver Apêndice D).
- Monitorar níveis de creatina cinase; suspender o uso de sinvastatina se ocorrer aumento significativo dos níveis desta enzima.
- Monitorar lipídios séricos após 4 semanas do início do tratamento, e periodicamente com o uso prolongado.

Esquemas de administração¹⁻⁴

Adolescentes/crianças acima de 10 anos

Dislipidemias

- Dose inicial 10 mg/dia, por via oral, em dose única à noite. Dose de manutenção 10 a 40 mg/dia. Dose máxima 40 mg/dia (10 a 17 anos).

Adultos

Prevenção de cardiopatia isquêmica e dislipidemias

- Dose 20 a 40 mg, por via oral, em dose única à noite. Ajustar dose com intervalo mínimo de 4 semanas. Dose máxima: 80 mg/dia.

Nota: Na insuficiência renal grave (DCE inferior a 10 mg/mL) ou uso concomitante de fibratos: dose inicial de 5 mg/dia, até o máximo de 10 mg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3-4, 33}

- Biodisponibilidade: 5%.
- Início de ação: 2 semanas.
- Pico de efeito: 4 a 6 semanas.
- Metabolismo hepático, via CYP3A4; extenso efeito de primeira passagem. Metabolitos ativos.
- Excreção: fecal (60%) e renal (13%).

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Miopatia (15%), rabdomiólise (15%).
- Hepatotoxicidade (7%), elevação de creatina cinase (5%).
- Dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia (20%).
- Distúrbios psiquiátricos (10%), síndrome das pernas inquietas.
- Distúrbios visuais (4%).
- Infecção respiratória alta (2%).
- Hipotensão.
- Alopecia, exantema.
- Disfunção sexual.

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Acenocumarol, ácido fusídico, amprenavir, cetoconazol, ciprofloxacino, claritromicina, colchicina, dasatinibe, eritromicina e outros macrolídeos, fluconazol, indinavir, imatinibe, nefazodona, nelfinavir, nicotinamida (ou niacina, acima de 1 g/dia), risperidona, ritonavir, saquinavir, varfarina e voriconazol: aumentam o efeito/toxicidade da sinvastatina. Usar somente se o potencial benefício superar o risco, monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise. Considerar o uso de outra estatina (inibidor da HMGCoA redutase).
- Amiodarona, verapamil: aumentam o efeito/toxicidade da sinvastatina. Reduzir a dose de sinvastatina para no máximo 20 mg/dia. Monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise.
- Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, itraconazol, lopinavir e tipranavir: aumentam o risco de miopatia e/ou rabdomiólise. Uso concomitante é contraindicado.
- Bosentana, carbamazepina, efavirenz, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), farelo de aveia, fenitoína, pectina, rifampicina e oxcarbazepina: diminuem o efeito da sinvastatina. Monitorar perfil lipídico e considerar ajuste de dose. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Ciclosporina, danazol, genfibrozila: aumentam o efeito/toxicidade da sinvastatina. Reduzir a dose de sinvastatina para no máximo 10 mg/dia. Monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise.
- Digoxina: pode ter seu efeito/toxicidade aumentada pela sinvastatina. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Diltiazem: aumenta o efeito/toxicidade da sinvastatina. Reduzir a dose de sinvastatina para no máximo 40 mg/dia. Monitorar paciente para sinais e sintomas de miopatia e/ou rabdomiólise.
- Levotiroxina: pode ter sua efetividade diminuída pela sinvastatina. Monitorar o paciente quanto à efetividade da levotiroxina.

Orientações aos pacientes ³

- 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.

- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, omitir a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura entre 5 e 30 °C.

ATENÇÃO: segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 10 anos de idade. Utilizar com precaução em paciente idoso, devido à maior predisposição a miopatias. Este fármaco apresenta número elevado de interações de medicamentos potencialmente graves, devendo ser realizada pesquisa específica sobre este aspecto antes de introduzir ou descontinuar a sinvastatina ou outro medicamento no esquema terapêutico do paciente.

SOLUÇÕES ÁCIDA E ALCALINA PARA HEMODIÁLISE

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 26

Apresentações

- Solução ácida após diluição: sódio (138 mEq/L); cálcio (3,5 mEq/L); potássio (2 mEq/L); magnésio (1 mEq/L); cloreto (109,5 mEq/L); acetato (3 mEq/L).
- Solução alcalina após diluição: bicarbonato de sódio 8,4% (32 mEq bicarbonato/L).

Indicações ^{1, 4}

- Insuficiência renal crônica, para remoção de toxinas urêmicas e correção de alterações ácido-base e hidreletrolíticas, sem restaurar funções renais, endócrinas ou metabólicas (longo prazo).
- Insuficiência renal aguda.
- Remoção de fármacos em intoxicações agudas.

Precauções ^{4, 116}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos
 - diabetes melito
 - insuficiência coronariana
 - insuficiência cardíaca
 - insuficiência hepática
 - desnutrição

Esquemas de administração ^{4, 117, 118}

- 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.

Efeitos adversos ^{1, 4, 119}

- Cefaleia (5%), febre e calafrios (< 1%).
- Prurido (5%).
- Cãibras (5-20%), lombalgia (2-5%), descalcificação.
- Hipotensão arterial (20-30%), dor torácica (2-5%), hipertensão arterial por hipervolemia, arritmia cardíaca, tamponamento cardíaco.
- Náuseas e vômitos (5-15%), hepatite por contaminação.
- Anemia grave por perda de hemácias, hemólise e embolia gasosa.
- Desnutrição por perda proteica, aumento de peso por excesso de água.
- Reações de hipersensibilidade.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Lítio: tem sua excreção aumentada pelo bicarbonato de sódio (solução alcalina).
- Inibidores da ECA e diuréticos poupadores de potássio: podem aumentar a concentração sérica de potássio com o uso concomitante da solução ácida contendo potássio.

Orientações aos pacientes ¹¹⁶

- 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 ^{4, 28}

- Conservar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz.
- A solução de hemodiálise consiste em glicose e eletrólitos dissolvidos em água purificada.
- A solução para hemodiálise contém eletrólitos formulados em concentrações similares às do plasma sanguíneo, exceto pelo conteúdo em potássio e substância tampão.
- A solução para hemodiálise é preparada automaticamente na máquina de diálise através da mistura constante de concentrados de hemodiálise e água purificada, numa proporção fixa.

SOLUÇÃO DE IODO E IODETO DE POTÁSSIO PARA TESTE DE SCHILLER

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 24.3

Apresentação

- Solução de iodo 20 mg + iodeto de potássio 40 mg/mL (FN).

Indicação ²⁸

- Teste colposcópico para pesquisa de células displásicas ou carcinomatosas de colo uterino.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade a compostos contendo iodo.
- Gravidez (ver Apêndice A).

Precauções ^{3, 4, 28}

- Usar com cuidado na lactação.
- Pode interferir nos testes de função da tireoide.

Esquema de administração ²⁸

- Após banhar o colo uterino com a solução de Schiller, deve-se observar o resultado: o surgimento de coloração marrom (escura ou clara) significa resultado negativo; a ausência de coloração indica teste positivo. Nos casos de condiloma, o teste de Schiller é sempre negativo.

Efeitos adversos ⁴

- Pode causar queimaduras ou irritação de mucosa.

Aspectos farmacêuticos ²⁸

- Manter à temperatura ambiente, até 25 °C, ao abrigo da luz direta, em lugar seco e em frasco de cor âmbar bem tampado.
- As soluções a 2% de iodo são razoavelmente estáveis. Como o iodo *in natura* é sublimável, em solução 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 pode ocorrer com exposição continuada a luz, ar e calor.

SOLUÇÕES PARA DIÁLISE PERITONEAL

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 26

Apresentações

- Solução injetável com glicose 1,5%. Composição: sódio (140 mEq/L); cálcio (3,5 mEq/L); magnésio (1,5 mEq/L); cloreto (101 mEq/L); lactato (44,6 mEq/L).
- Solução injetável com glicose 4,25%. Composição: sódio (132 mEq/L); cálcio (3,5 mEq/L); magnésio (0,5 mEq/L); cloreto (96 mEq/L); lactato (40 mEq/L).

Indicações^{1, 4}

- Insuficiência renal, para remoção de metabólitos e correção de desequilíbrio eletrolítico e de hipervolemia.

Contraindicações^{1, 4}

- Peritonite e abscesso abdominal.
- Cirurgia abdominal prévia.
- Doença inflamatória intestinal grave.

Precauções^{1, 4}

- A administração requer utilização de técnicas assépticas para reduzir o risco de infecção.
- A solução deve ser aquecida à temperatura corporal antes de ser utilizada.
- Alguns fármacos podem ser removidos pela diálise.

Esquemas de administração¹

- Individualizado: de acordo com a condição clínica e dados laboratoriais do paciente.

Efeitos adversos^{1, 4}

- Obstrução do cateter; infecção no local do cateter e peritonite.
- Hérnia abdominal.
- Hemoperitônio.
- Hiperglicemia.
- Desnutrição proteica.

Aspectos farmacêuticos^{3, 119}

- Conservar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, ao abrigo da luz. Respeitar o empilhamento máximo indicado pelo produtor.
- A solução com 1,5% de glicose pode ter sua concentração em glicose modificada para 4,25% pela adição quantitativa de solução injetável de glicose a 25% ou 50%.

ATENÇÃO: diálise peritoneal é menos eficiente que hemodiálise, mas é preferida em crianças, diabéticos e cardiopatas instáveis. É especialmente útil em pacientes que podem manejar sua condição e moram em locais afastados de centros dialíticos. Esta solução pode ser empregada em diálise peritoneal contínua ambulatorial (CAPD), controlada manualmente pelo paciente, ou em diálise peritoneal automatizada (APD), por máquina de funcionamento contínuo. A exposição à diálise peritoneal por longo prazo pode ocasionar mudanças estruturais progressivas na membrana peritoneal podendo gerar falha de diálise.

SOLUÇÃO DE RINGER + LACTATO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 9

Apresentação

- Solução injetável (composição): cloreto (109 mEq/L); cálcio (2,7 mEq/L); lactato (27,7 mEq/L); potássio (4 mEq/L); sódio (130 mEq/L).

Indicações ¹

- Reposição hidreletrolítica.
- Correção do equilíbrio ácido-base.
- Choque hipovolêmico.

Contraindicações ¹

- Alcalose metabólica ou respiratória.
- Hipocalcemia.
- Hipocloridria.

Precauções ^{1, 2}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - hipertensão, insuficiência cardíaca, edema periférico ou pulmonar, pré-eclampsia, e outras condições associadas à retenção de sódio.
 - cálculo renal ou histórico de cálculo renal (evitar uso por conter cálcio na formulação).
 - insuficiência renal ou uso concomitante de doses altas de vitamina D (monitorar cuidadosamente a concentração plasmática de cálcio).

Esquemas de administração ¹

- Para reposição de fluidos e eletrólitos ou para tratar choque hipovolêmico, por infusão intravenosa, a dose é determinada a partir da avaliação clínica e, quando possível, deve-se fazer monitoria de eletrólitos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁴

- Excesso de sódio e de cálcio é excretado principalmente pelo rim, com pequena parte eliminada nas fezes e suor.

Efeitos adversos ¹

- Edema e alcalose metabólica (se administração excessiva).

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Ceftriaxona sódica (intravenosa): o uso concomitante é contraindicado, especialmente em neonatos, pelo risco de formação de precipitados de ceftriaxona na forma de sal cálcico. A solução de Ringer + lactato não deve ser usada como diluente para ceftriaxona.
- Glicosídeos digitálicos: aumento de efeito, podendo precipitar quadro de intoxicação digitálica.

Aspectos farmacêuticos ²⁸

- Armazenar à temperatura entre 15 e 30 °C. Evitar congelamento.
- Proteger da luz solar direta.

SORO ANTIARACNÍDICO (LOXOSCELES E PHONEUTRIA) E ANTIESCORPIÔNICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰

- Solução injetável
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 1,5 DMM (Dose Mínima Mortal) do veneno referência de *Tityus serrulatus*, 1,5 DMM do veneno re-

ferência de *Phoneutria nigriventer*, e 15 DMN (Dose Mínima Necrosante) de veneno referência de *Loxosceles* sp.

Indicações ^{120, 121}

- Tratamento de envenenamentos por picada de escorpiões do gênero *Tityus* ou aranhas dos gêneros *Phoneutria* (ex.: aranha-armadeira) ou *Loxosceles* (ex.: aranha-marrom).

Precauções ^{120, 121}

- Devido ao risco de hipertensão ou hipotensão arterial, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, choque, taquipneia, dispneia e edema pulmonar agudo, associados aos envenenamentos por *Tityus* ou *Phoneutria*, recomenda-se monitoria das funções cardiorrespiratórias.
- A insuficiência renal aguda é complicação grave no acidente por *Loxosceles*. Cuidados especiais com a hidratação do paciente e cuidado da função renal devem ser instituídos precocemente.
- Em casos graves de acidente por *Loxosceles* pode ocorrer hemólise intravenosa. Indica-se transfusão sanguínea ou administração de concentrado de hemácias nos casos de anemia intensa.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTICROTÁLICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ^{120, 122}

- Solução injetável (5 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 terribilis*.

Indicações ^{120, 122}

- Tratamento de envenenamentos por picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*.

Precauções

- Ver monografias de Soro antibotrópico e Soro anticrotático.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE) E ANTILAQUÉTICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ^{120, 122}

- Solução injetável (5 mg + 3 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*.

Indicações ¹²⁰⁻¹²²

- Tratamento de envenenamentos por picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis* (ex.: surucucu e surucucu-pico-de-jaca).

Precauções ¹²⁰⁻¹²²

- A insuficiência renal aguda é complicação grave no acidente botrópico e laquético. Cuidados especiais com a hidratação do paciente e cuidado da função renal devem ser instituídos precocemente.
- Pelo risco potencial de bradicardia, hipotensão e choque, recomenda-se o monitoria das funções vitais nos envenenamentos laquéticos.
- Os acidentes botrópicos e laquéticos podem alterar o tempo de coagulação, promovendo sangramentos espontâneos.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIBOTRÓPICO (PENTAVALENTE)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰⁻¹²²

- Solução injetável 5 mg/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 5,0 mg do veneno referência de *Bothrops jararaca*.

Indicações ¹²⁰⁻¹²²

- Tratamento de envenenamentos por picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* (ex.: jararaca, jararacuçu, urutu, cotiara, caíçaca e outras), *Bothriopsis* e *Porthidium*.

Precauções ¹²⁰⁻¹²²

- 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, promovendo sangramentos espontâneos.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIBOTULÍNICO AB

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰

- Solução injetável (375 UI + 275 UI)/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 375 UI de toxina botulínica tipo A e 275 UI de toxina botulínica tipo B.

Indicação ¹²⁰

- Tratamento de intoxicações por toxinas secretadas pelos bacilos botulínicos A ou B (*Clostridium botulinum* A ou B).

Esquemas de administração ¹²⁰

Adultos e Crianças

Profilaxia do botulismo A e B, para pacientes que ingerirem 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 uma avaliação da quantidade de alimento ingerido, se possível.
- 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.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIBOTULÍNICO E

Rogério Hoefler

Na Renome 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰

- Solução injetável 425 UI/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 425 UI de toxina botulínica tipo E.

Indicação ¹²⁰

- Tratamento de intoxicação por toxinas secretadas pelo bacilo botulínico E (*Clostridium botulinum* E).

Esquemas de administração ¹²⁰

Adultos e crianças

Profilaxia do botulismo E, para pacientes que ingerirem alimentos suspeitos de contaminação por toxina botulínica do tipo E

- 4 a 20 mL da solução original, diluídos a 1:10 em soro fisiológico, por via intravenosa, de acordo com uma avaliação da quantidade de alimento ingerido, se possível.
- 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.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTICROTÁLICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável 1,5 mg/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1,5 mg do veneno referência de *Crotalus durissus terrificus*.

Indicação ¹²⁰⁻¹²²

- Tratamento de envenenamento por picada de serpente do gênero *Crotalus* (ex.: cascavel).

Precauções ¹²⁰⁻¹²²

- Insuficiência renal aguda é complicação grave em 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, promovendo sangramentos espontâneos.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIDIFTÉRICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰

- Solução injetável 1.000 UI/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 1.000 UI de toxina diftérica.

Indicação ¹²⁰

- Tratamento de intoxicação por toxinas secretadas pelo bacilo diftérico (*Corynebacterium diphtheriae*).

Esquemas de administração ¹²⁰

Adultos e crianças

- Casos leves e moderados: 20 a 40 mL, por via intramuscular (injetar em vários músculos) ou por intravenosa lenta.
- Casos graves: 40 a 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.
- O uso profilático do soro antidiftérico, em indivíduos não vacinados, pode ser feita a critério médico. Nesse caso, são sugeridas doses de 1 a 2 mL para crianças e 3 a 4 mL para adultos, por via intramuscular ou intravenosa.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIELAPÍDICO (BIVALENTE)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável 1,5 mg/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1,5 mg do veneno referência de *Micrurus frontalis*.

Indicação ¹²⁰⁻¹²²

- Tratamento de envenenamento por picada de serpente do gênero *Micrurus* (ex.: coral-verdadeira, boicorá).

Precaução ¹²⁰⁻¹²²

- A insuficiência respiratória aguda, de instalação rápida, é a mais grave complicação do acidente elapídico. É indispensável o monitoria da função respiratória, considerando a possibilidade de se instalar respiração mecânica. Fármacos anticolinesterásicos são empregados no manejo das paralisias musculares.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIESCORPIÔNICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável 1,5 DMM/mL.
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1,5 DMM (Dose Mínima Mortal) do veneno referência de *Tityus serrulatus*.

Indicação ¹²⁰⁻¹²²

- Tratamento de envenenamento por picada de escorpião do gênero *Tityus*.

Precaução ¹²⁰⁻¹²²

- Devido ao risco de hipertensão ou hipotensão arterial, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, choque, taquipneia e dispneia, associados ao envenenamento escorpiônico, recomenda-se monitoria das funções cardiorrespiratórias.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTILATRODÉTICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ⁹

- Solução injetável 2.400 UI/mL.

- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 2.400 UI de veneno referência de aranhas do gênero *Latrodectus*.

Indicação ⁹

- Tratamento de envenenamento por picada de aranha do gênero *Latrodectus* (ex.: viúva-negra).

Precaução ^{9, 121}

- Devido ao risco de hipertensão arterial, taquicardia, anormalidades no ECG, distúrbios de condução cardíaca, dispneia, insuficiência respiratória e edema pulmonar, associados aos envenenamentos por *Latrodectus*, recomenda-se monitoria das funções cardiorrespiratórias.

Esquemas de administração ^{4, 9}

Adultos e crianças

- Administrar preferentemente por via intravenosa. O conteúdo de uma ampola deve ser diluído em 50 a 100 mL de soro fisiológico ou glicose 5% e infundido em 15 a 30 minutos.
- Uma dose normalmente é suficiente, mas alguns indivíduos podem requerer dose adicional.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{4, 9}

- Início de efeito: imediato (intravenoso) e cerca de 5 minutos (intramuscular), embora os sintomas de envenenamento permaneçam por 1 a 3 horas.
- Pico de resposta: 1 a 3 horas (intramuscular).

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTILONÔMICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰

- Solução injetável 0,35 mg/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza no mínimo 0,35 mg de veneno de *Lonomia obliqua*.

Indicação ^{120, 121}

- Tratamento de envenenamento por lagarta do gênero *Lonomia* sp (ex.: oruga, taturana).

Precauções ^{120, 121}

- Os acidentes lonômicos podem alterar o tempo de coagulação, promovendo sangramentos espontâneos.
- A insuficiência renal aguda é complicação grave no acidente por *Lonomia*. Cuidados especiais com a hidratação do paciente e cuidado da função renal devem ser instituídos precocemente.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTILOXOSCÉLICO (TRIVALENTE)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação

- Solução injetável
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 15 DMN (Dose Mínima Necrosante) de veneno referência de *Loxosceles intermedia*.

Indicação ^{120, 121}

- Tratamento de envenenamento por picada de aranhas do gênero *Loxosceles*.

Precauções ^{120, 121}

- A insuficiência renal aguda é complicação grave no acidente por *Loxosceles*. Cuidados especiais com a hidratação do paciente e cuidado da função renal devem ser instituídos precocemente.
- Em casos graves de acidente por *Loxosceles* pode ocorrer hemólise intravenosa. Indica-se transfusão sanguínea ou administração de concentrado de hemácias nos casos de anemia intensa.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTIRRÁBICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰

- Solução injetável 200 UI/mL.
- Cada mililitro da solução neutraliza, no mínimo, 200 UI de vírus da raiva.

Indicação ¹²⁰

- Ferimentos graves provocados por animal suspeito (incluindo mordeduras na face, cabeça, mãos e pés; ferimentos múltiplos, profundos ou extensos; lambedura de mucosas).

Precauções ¹²⁰

- Lavar imediatamente o ferimento provocado pela mordedura com água corrente em abundância e sabão.
- Desinfetar o ferimento com antisséptico (ex.: iodopovidona).
- Não suturar as lesões, salvo indicação de sutura reparadora.
- Não utilizar a mesma seringa para aplicação do soro e da vacina antirrábica.
- Não aplicar soro e vacina antirrábica na mesma região anatômica.

Esquemas de administração ¹²⁰

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 antirrábico 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 antirrábico não é mais indicado.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

SORO ANTITETÂNICO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.3

Apresentação ¹²⁰

- Solução injetável
- Cada mililitro neutraliza, no mínimo, 1.000 UI de toxina produzida pelo bacilo tetânico (*Clostridium tetani*).

Indicação ¹²⁰

- Profilaxia e tratamento de intoxicação por toxinas secretadas pelo bacilo *Clostridium tetani*.

Esquemas de administração ¹²⁰

Adultos e Crianças

- Profilaxia do tétano: em indivíduos não vacinados contra o tétano (com o toxoide tetânico), com vacinação incompleta ou vacinados há mais de cinco anos sem dose de reforço, aplicar 5.000 UI (5 mL da solução), 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 (distribuída 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 (distribuídas 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.

VER TAMBÉM A SEÇÃO “ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA”, PÁGINA 951

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, escorpiões e aranhas.

ORIENTAÇÕES GERAIS EM SOROTERAPIA

Precauções ^{1, 120, 122}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - antecedentes alérgicos ou hipersensibilidade a soros de origem equina (a infusão intravenosa do soro deverá ser realizada sob estrito monitoria médico, para identificação e pronto atendimento de eventual reação anafilática).
 - uso anterior de soro heterólogo (antitetânico, antirrábico, antiofídico) e presença de problemas alérgicos de naturezas diversas (considerar potencial de reações adversas; administrar anti-histamínico e corticosteroide, 15 minutos antes da aplicação do soro).

- ocorrência de reações alérgicas (interromper a soroterapia temporariamente e iniciar tratamento conforme intensidade das reações).
 - alimentação prévia e/ou ingestão de bebidas alcoólicas (não contraindicam o uso de soros, mas impõem cuidado mais rigoroso pelo risco de complicações relacionadas a vômitos – aspiração).
 - ocorrência de edema intenso e necrólise no local da picada por animal peçonhento (realizar tratamento cirúrgico).
 - idosos.
- Uma vez indicado, o soro deve ser administrado o mais rapidamente possível. Quanto mais precoce for a administração da primeira dose do soro, maior o potencial terapêutico.
 - Pelo risco de infecção secundária no local da picada, pode-se indicar uso de antimicrobianos e profilaxia contra tétano.
 - O soro deve ser aplicado sob supervisão profissional devido ao risco de desencadear reações alérgicas, algumas delas potencialmente graves.

Esquemas de administração ^{1, 120, 122}

- Não há diferenciação de dose para adultos e crianças; o que define a dose não é faixa etária, mas a gravidade do quadro clínico.
- 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, recomenda-se dose adicional.
- O Quadro 1, a seguir, apresenta a soroterapia recomendada, conforme classificação quanto à gravidade do envenenamento por animal peçonhento.

Quadro 1. Indicação do número de ampolas de soros antiveneno para tratamento de acidentes por ofídios, aracnídeos e *Lonomia*

Acidente causado por	Classificação da gravidade e número 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

Adaptado da referência 121.

* clinicamente, os acidentes são classificados como graves ou potencialmente graves.

** clinicamente, os acidentes são classificados como moderados ou graves.

*** dispensa soroterapia, indica-se tratamento sintomático e observação hospitalar.

SAC – soro anticrotálico; SABC – soro antibotrópico-crotálico; SABL – soro antibotrópico-lauquéico; SAL – soro antilaquéico; SAB – soro antibotrópico; SAE – soro antielapídico;

SAEEs – soro antiescorpiônico; SAAr – soro antiaracnídeo; SALox – soro antiloxoscélico;

SALatr – soro antilatrodético; SALon- soro antilonômico.

Aspecto farmacocinético clinicamente relevante ^{1, 120, 122}

- Início de ação: imediato (via intravenosa).

Efeitos adversos ^{1, 120, 122}

- Reações alérgicas de graus variáveis: prurido/rubor cutâneo, urticária, tosse seca, rouquidão, náusea, vômito, crise asmática (frequentemente).
- Febre, calafrios, rubor facial e cefaleia.
- Reações graves são pouco frequentes; choque anafilático (0,002%, com uso de soro equino).
- Reações precoces (primeiras 24 horas após administração do soro) têm caráter anafilático ou anafilactoide, 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 corticosteroides, analgésicos e anti-histamínicos.

Interações de medicamentos ^{1, 120, 122}

- Na literatura consultada não há evidências de interação relevante com medicamentos, alimentos ou álcool.

Orientação aos pacientes ^{1, 120, 122}

- Informar o paciente sobre o risco de ocorrência da “doença do soro”, que pode ter início tardio (até cerca de 24 dias após a administração do soro). Se ocorrer, deverá retornar ao médico.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 120, 122}

- Armazenar os soros sob refrigeração, entre 2 e 8 °C. Evitar congelamento.
- O conteúdo da ampola deve estar límpido e transparente. Não deve ser usado se houver turvação ou presença de precipitado.

SUCCINATO DE METOPROLOL OU TARTARATO DE METOPROLOL

Rosa Martins

Na Rename 2010: itens 14.2 e 14.4.2

Apresentação

- Comprimidos de liberação controlada (succinato) de 25 mg, 50 mg e 100 mg.
- Comprimidos de 100 mg (tartarato)

Indicações ²⁻⁴

- Insuficiência cardíaca congestiva de classes II e III.
- Hipertensão arterial sistêmica.

Contraindicações ²⁻⁴

- Hipersensibilidade ao succinato ou tartarato de metoprolol, ou a qualquer componente da formulação.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Choque cardiogênico.
- Bradicardia sinusal grave.
- Síndrome sinusal (com uso de marcapasso).
- Bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus.

Precauções ^{2-4, 33}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso de anestésicos (risco de depressão miocárdica grave).

- interrupção do tratamento (não suspender abruptamente pelo risco de efeito rebote).
- doença broncoespástica, miastenia grave e feocromocitoma.
- tireotoxicose (metoprolol pode mascarar os sintomas de hipertireoidismo, como taquicardia).
- diabetes melito (metoprolol pode mascarar os sintomas de hipoglicemia).
- doença vascular periférica (metoprolol pode causar ou agravar os sintomas de insuficiência arterial).
- insuficiência hepática (ver Apêndice C).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{2-4, 33}

Adultos

Insuficiência cardíaca congestiva

Formulação de liberação controlada

- Dose inicial de 25 mg, por via oral, a cada 24 horas. Em pacientes com insuficiência grave iniciar com 12,5 mg (não partir o comprimido de liberação controlada) ao dia. Esta dose pode, então, ser dobrada a cada 2 semanas, até a mais alta dose tolerada: 200 mg/dia.

Hipertensão arterial sistêmica (uso preferencial em grávidas)

Formulação de liberação controlada

- Dose inicial de 25 a 100 mg, por via oral, a cada 24 horas. A dose deve ser ajustada semanalmente, se necessário. Dose máxima: 450 mg/dia

Nota: ao passar da formulação de liberação imediata para a de liberação controlada, começar com a mesma dose diária total e ajustar conforme necessário. A descontinuação do tratamento deve ser feita com redução gradual da dose pelo período de aproximadamente duas semanas, para evitar efeito rebote. Durante a descontinuação e por pelo menos duas a três semanas após a descontinuação, o paciente deve minimizar o esforço físico para reduzir o risco de isquemia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 33}

- A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade do metoprolol.
- Biodisponibilidade 50% (comprimido de liberação imediata) e 65 a 70% (comprimido de liberação controlada)
- Início da ação: 1 hora.
- Pico de concentração: 1,5 a 2 horas (comprimido de liberação imediata) e 3,3 horas (comprimido de liberação controlada).
- Duração da ação: 3 a 6 horas (comprimido de liberação imediata); cerca de 24 horas (comprimido de liberação controlada).
- Metabolismo hepático: metabólitos inativos. Parece ser 4 vezes mais intenso no último trimestre da gravidez em comparação com o período pós-parto.
- Excreção: renal (95%).
- Meia-vida: 3 a 7 horas.

Efeitos adversos ²⁻⁴

- Broncoespasmo (1%), dispneia (3%), sibilo (1%).
- Bradirritmia (3% a 16%), insuficiência cardíaca congestiva (1%), hipotensão (1% a 27%), extremidades frias (1%), palpitação (1%), edema periférico (1%), síncope (1%).
- Prurido (5%), exantema (5%).
- Indigestão (1%), obstipação (1%), diarreia (5%), náusea (<1%), dor abdominal (<1%).
- Cefaleia, depressão (5%), tontura (10%), fadiga (10%).
- Alteração do perfil lipídico, hipoglicemia, hiperglicemia (14%).

Interações de medicamentos ^{2, 3}

- Amiodarona, bupropiona, bloqueadores de canais de cálcio do tipo diidropiridínicos, cimetidina, citalopram, difenidramina, diltiazem, dronedarona, escitalopram, fenelzina, fluoxetina, fentanila, hidralazina, hidroxicloroquina, inibidores de protease (ex.: ritonavir), paroxetina, propafenona, propoxifeno, quinidina, rifapentina, terbinafina, tioridazina, verapamil: podem aumentar o efeito/toxicidade do metoprolol. Monitorar função cardíaca, particularmente em pacientes predispostos a insuficiência cardíaca, pode ser necessário ajuste de dose, monitorar sinais e sintomas específicos.
- Bloqueadores alfa-1 adrenérgicos (primeira dose), clonidina (na retirada) e lidocaína: podem ter o efeito/toxicidade aumentado pelo metoprolol. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Digoxina: aumento do risco de bloqueio atrioventricular e toxicidade digitálica. Monitorar concentrações de digoxina e eletrocardiograma. Ajustar dose de digoxina, se necessário.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), fenobarbital (barbitúricos), rifamicina e venlafaxina: podem diminuir o efeito do metoprolol. Monitorar sinais e sintomas específicos.
- Hipoglicemiantes: podem ter o efeito mascarado pelo metoprolol e causar hiper ou hipoglicemia. Evitar uso concomitante, preferir betabloqueador cardiosseletivo, monitorar sinais e sintomas específicos.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de efeito adverso.
- Orientar para ingerir com alimento ou imediatamente após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, usar assim que lembrar. Se estiver perto do horário da próxima dose, desconsiderar a dose anterior, esperar e usar no horário. Nunca usar duas doses juntas.
- Não interromper o uso deste medicamento abruptamente.
- Pressão alta pode não ter sintoma, não deixar de usar o medicamento sem falar com o médico.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura ambiente de 15 a 30 °C, em recipiente hermético, ao abrigo de umidade e luz direta.

ATENÇÃO: proceder a retirada gradual do medicamento em 1 a 2 semanas para evitar hipertensão, taquicardia e isquemia.

SUCCINATO SÓDICO DE CLORANFENICOL (ver CLORANFENICOL, PALMITATO DE CLORANFENICOL E SUCCINATO SÓDICO DE CLORANFENICOL)

SUCCINATO SÓDICO DE HIDROCORTISONA

Simone Saad Calil

Na Rename 2010: 3.2, 4, 17.1

Apresentações

- Pó para solução injetável 100 mg e 500 mg

Indicações ^{1, 3-6, 8}

- Processos inflamatórios agudos.

- Processos alérgicos agudos e adjuvante em anafilaxia.
- Asma aguda grave (uso restrito a crianças incapazes de reter a forma oral).

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da formulação.
- Infecções fúngicas sistêmicas.
- Vacinas com vírus vivos ou atenuados, pois a resposta imune pode ser reduzida pela hidrocortisona.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - úlcera péptica, diabetes melito, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, psicose, hipotireoidismo, glaucoma e osteoporose.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - crianças e adolescentes (risco de retardo de crescimento).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - idosos (maior risco de hipertensão arterial e osteoporose).
- Pode aumentar a susceptibilidade e a gravidade de infecções como varicela e sarampo.
- Pode ativar ou exacerbar tuberculose e strongiloidiase.
- Fator de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3-6, 8}

Crianças

Processos inflamatórios agudos

- 1 a 5 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 24 horas ou divididos a cada 12 horas.

Processos alérgicos agudos, adjuvante em anafilaxia e asma aguda grave

- De 1 mês a 1 ano: 25 mg, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 8 horas.
- De 1 a 5 anos: 50 mg, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 8 horas.
- De 6 a 12 anos: 100 mg, por via intramuscular ou intravenosa, a cada 8 horas.

Adultos

Processos inflamatórios agudos, processos alérgicos agudos e adjuvante em anafilaxia

- 100 a 500 mg, por via intramuscular ou intravenosa durante 30 segundos a 10 minutos, a cada 8 horas.

Nota: Velocidade de administração intravenosa em crianças: bolo – solução diluída (50 mg/mL) durante 3 a 5 minutos; infusão intermitente – solução diluída (1 mg/mL) durante em 20 a 30 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Absorção (intramuscular): imediata.
- Pico de efeito: 1 hora (intramuscular).
- Biotransformação: hepática.
- Eliminação: renal.
- Meia-vida de eliminação: 1-2 horas.

Efeitos adversos ^{1-3, 9, 11}

Graves

- Catarata, síndrome de Cushing (obesidade do tronco, face de “lua cheia”, comprometimento na cicatrização de feridas, acne, corcova de búfalo), glaucoma, hiperglicemia, insuficiência adrenocortical, tuberculose pulmonar, desequilíbrio de fluidos e eletrólitos.

Comuns

- Maior susceptibilidade e maior gravidade de infecções.
- Euforia, depressão, hipertensão intracraniana, convulsão, cefaleia.
- Reações alérgicas.

- Úlcera péptica, náusea.
- Necrose asséptica óssea, osteoporose; miopatia proximal.
- Hipertensão arterial.

Interações de medicamentos ³

- Alcaçuz: aumento do risco de efeitos adversos de corticoides. Cautela em caso de uso concomitante, pois pode ser necessário reduzir a dose do corticosteroide.
- Alcurônio, atracúrio, galamina e brometo de hexaflurônio: diminuição da efetividade destes; prolongamento da fraqueza muscular e da miopatia.
- Bupropiona: diminuição do limiar convulsivo. O uso concomitante é contraindicado.
- Colestipol, primidona e rifapentina: podem reduzir a efetividade da hidrocortisona.
- Fluoroquinolonas: aumento do risco de ruptura dos tendões. Descontinuar o antibacteriano caso o paciente apresente dor, inflamação ou ruptura de tendão.
- Itraconazol: aumento das concentrações séricas de corticosteroide e do risco de seus efeitos adversos.
- Quetiapina: diminuição das concentrações sanguíneas de quetiapina. Cautela em caso de uso concomitante.
- Vacina contra rotavírus: aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{3, 4}

- Evitar contato com pessoas doentes.
- Atletas devem consultar autoridades esportivas, pois este medicamento pode ter uso restrito em alguns esportes.
- Não tomar qualquer tipo de vacina ou vacina sem consultar o médico.
- Não suspender abruptamente este medicamento após uso prolongado. Após logo período de terapia, prednisona deverá ser retirada de forma gradual.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 9, 36}

- Armazenar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados, e ao abrigo de luz, calor e umidade.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- O pó deve ser reconstituído com o exato volume oferecido pelo produtor. Após reconstituição, proteger a solução da luz. A solução reconstituída deve ser utilizada somente se estiver límpida e deve ser descartada após 3 dias.
- Após a reconstituição, é possível diluição com glicose 5%, cloreto de sódio 0,9% e solução de Ringer + lactato.

ATENÇÃO: o uso deste medicamento não deve ser suspenso sem orientação médica. Pode ser necessária retirada gradual para diminuir risco de insuficiência adrenocortical.

SUCCINATO SÓDICO DE METILPREDNISOLONA

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 3.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 500 mg

Indicações ^{2-4, 9}

- Afecções alérgicas agudas.

- Afecções da estrutura hematopoiética.
- Afecções da pele, incluindo dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite exfoliativa, micose fungoide, pênfigo, síndrome de Stevens-Johnson, psoríase grave, dermatite seborreica grave.
- Afecções inflamatórias do sistema músculoesquelético, incluindo gota aguda, tenossinovite inespecífica, espondilite anquilosante, bursite subaguda, epicondilita, osteoartrite, artrite psoriásica, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil.
- Afecções oculares alérgico-inflamatórias.
- Afecções respiratórias, incluindo sarcoidose sintomática do pulmão e tuberculose pulmonar disseminada e fulminante.
- Distúrbio do sistema endócrino, incluindo insuficiência da suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congênita e hipercalcemia de origem neoplásica.
- Doença de Crohn e colite ulcerativa (exacerbação aguda grave).
- Doença do colágeno.
- Edema cerebral associado a tumor primário ou metastático.
- Profilaxia de edema de laringe pós-extubação.
- Exacerbação aguda de esclerose múltipla.
- Tratamento paliativo de leucemias linfóide aguda e crônica.
- Tratamento paliativo linfoma maligno.
- Tratamento adjunto de pneumonia por *Pneumocystis carinii*.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.
- Púrpura trombocitopênica tromboembólica.
- Profilaxia de reações alérgicas à administração de meios de contraste e muromonabe CD3.
- Profilaxia de síndrome artralgia-mialgia associada à infusão de dose total de ferrodextrana.
- Síndrome nefrótica.
- Triquinose com envolvimento neurológico ou cardíaco.
- Tuberculose meníngea com bloqueio subaracnoideo.
- Vasculite reumatoide.

Contraindicações ^{2, 3, 9}

- Hipersensibilidade a algum constituinte do produto.
- Neonatos (preparações contendo álcool benzílico).
- Infecções fúngicas sistêmicas.
- Vacinação com vírus vivos ou atenuados.

Precauções ^{2, 3, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - altas doses (pode requerer a administração profilática de antiácidos).
 - injeção rápida (risco de colapso cardiovascular).
 - cirrose (ver Apêndice C).
 - hipotireoidismo.
 - hipertensão.
 - miastenia *gravis*, osteoporose.
 - herpes simples ocular.
 - úlcera péptica, diverticulite e colite ulcerativa.
 - tendências psicóticas.
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - tuberculose (ativa ou latente).
 - infecções sistêmicas não tratadas com antimicrobiano.
 - novas infecções (mascaramento de sinais e sintomas e diminuição da defesa imunológica).
 - vacinas.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): A (ver Apêndice A).

Esquema de administração ³

Crianças

Afecções alérgicas agudas, afecções da pele (incluindo dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite exfoliativa, micose fungoide, pênfigo, síndrome de Stevens-Johnson, psoríase grave e dermatite seborreica grave), afecções oculares alérgico-inflamatórias, afecções respiratórias (incluindo sarcoidose sintomática do pulmão e tuberculose pulmonar disseminada e fulminante), hipercalcemia de origem neoplásica, tratamento paliativo de leucemia linfóide aguda, micose fungoide, síndrome nefrótica, triquinose com envolvimento neurológico ou cardíaco, tuberculose meníngea com bloqueio subaracnóideo.

- Dose inicial de no mínimo 0,5 mg/kg, por via intravenosa lenta a cada 24 horas, ajustada de acordo com a resposta até alcançar a dose de adultos (10 a 40 mg); para terapia de altas doses, 30 mg/kg, por infusão intravenosa por no mínimo 30 minutos, repetida se necessário a cada 4 a 6 horas por até 72 horas.

Artrite reumatoide

- 30 mg/kg, por infusão intravenosa lenta, até de 8 em 8 horas. Dose máxima diária: 1 g.

Artrite reumatoide juvenil

- Dose inicial 10 a 40 mg, por via intravenosa lenta, podendo ser repetida pelas vias intravenosa ou intramuscular de acordo com a resposta do paciente; para terapia de altas doses, 30 mg/kg, por infusão intravenosa por no mínimo 30 minutos, repetida se necessário a cada 4 a 6 horas por até 72 horas.

Doença de Crohn e colite ulcerativa (exacerbação aguda grave)

- Dose inicial 0,8 mg/kg/dia, por infusão intravenosa lenta, diminuída ou aumentada de acordo com a resposta.

Doença do colágeno

- 30 mg/kg/dia, por infusão intravenosa por 2 a 3 horas, durante 3 dias consecutivos; a mesma dose pode ser repetida semanalmente por 2 a 5 semanas com base na resposta do paciente.

Adultos

Afecções alérgicas agudas, afecções da estrutura hematopoiética, afecções da pele (incluindo dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite exfoliativa, micose fungoide, pênfigo, síndrome de Stevens-Johnson, psoríase grave e dermatite seborreica grave), afecções inflamatórias do sistema musculoesquelético, (incluindo gota aguda, tenossinovite inespecífica, espondilite anquilosante, bursite subaguda, epicondilite, osteoartrite, artrite psoriásica, artrite reumatoide e artrite reumatoide juvenil), afecções respiratórias (incluindo sarcoidose sintomática do pulmão e tuberculose pulmonar disseminada e fulminante), distúrbio do sistema endócrino (incluindo insuficiência da suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congênita e hipercalcemia), hipercalcemia de origem neoplásica, tratamento paliativo de leucemia linfóide crônica e linfoma maligno, micose fungoide, triquinose com envolvimento neurológico ou cardíaco, tuberculose meníngea com bloqueio subaracnóideo

- Dose inicial 10 a 40 mg, por via intravenosa lenta, podendo ser repetida pelas vias intravenosa ou intramuscular de acordo com a resposta do paciente; para terapia de altas doses, 30 mg/kg, por infusão intravenosa por no mínimo 30 minutos, repetida se necessário a cada 4 a 6 horas por até 72 horas.
- Na artrite reumatoide, dose de 1 g, por via intravenosa, em terapia de pulso, pode ser dada mensalmente.

Afecções oculares alérgico-inflamatórias

- 1 g, por infusão intravenosa por 30 minutos, em dias alternados na primeira semana, seguido de 500 mg, a cada 7 dias, durante as próximas 3 semanas, e 250 mg, a cada 7 dias, por mais 3 semanas. Depois, dose de manutenção de 125 mg, a cada 7 dias, por pelo menos 6 semanas.

Doença de Crohn e colite ulcerativa (exacerbação aguda grave)

- Dose inicial 0,8 mg/kg/dia, por infusão intravenosa lenta, diminuída ou aumentada de acordo com a resposta.

Doença do colágeno

- 1 g, em pulsos por via intravenosa, durante três dias.

Edema cerebral associado a tumor primário ou metastático

- até 1 g, por infusão intravenosa lenta, a cada 24 horas, durante até 3 dias.

Profilaxia de edema de laringe pós-extubação

- 40 mg, por infusão intravenosa lenta 6 horas antes da extubação.

Exacerbação aguda de esclerose múltipla

- 160 mg, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 7 dias, seguido de 64 mg, por via intravenosa ou intramuscular, em dias alternados, durante 1 mês.

Tratamento adjunto de pneumonia por *Pneumocystis carinii*

- 40 a 60 mg, por via intravenosa, a cada 6 horas, durante 7 a 10 dias.

Púrpura trombocitopênica idiopática

- 1 g, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 3 dias.

Púrpura trombocitopênica tromboembólica

- 30 mg/kg, por infusão intravenosa por no mínimo 30 minutos, a cada 24 horas, durante 3 dias consecutivos, seguido de 20 mg/kg/dia durante mais 4 dias; dose de manutenção com prednisona 5 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Profilaxia de reações alérgicas à administração de meios de contrastes e muromonabe CD3

- 32 a 500 mg, por via intravenosa, entre 1 e 2 horas antes da administração dos fármacos.

Profilaxia de síndrome artralgia-mialgia associada à infusão de dose total de ferredoxtrana

- 125 mg, por via intravenosa, antes e após a infusão.

Síndrome nefrótica

- 1 g, por via intravenosa, a cada 24 horas, durante 3 dias, seguido por 0,4 mg/kg, por via oral, durante 27 dias.

Vasculite reumatoide

- metilprednisolona 500 mg, por infusão intravenosa lenta, seguido de ciclofosfamida 500 mg, por infusão intravenosa lenta, no dia 1; metilprednisolona 1 g, por infusão intravenosa lenta, seguido de ciclofosfamida 15 mg/kg, por infusão intravenosa lenta, nos dias 8, 29 e 50. Manutenção posterior com azatioprina 2 mg/kg/dia ou ciclofosfamida 1,5 mg/kg/dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Metabolismo hepático.
- Excreção renal.
- Meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas.

Efeitos adversos ³

- Hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva.
- Atrofia dérmica, impedimento da cicatrização de feridas.
- Retenção de fluidos, retardo no crescimento, hipernatremia, hipopotassemia, síndrome de Cushing, hiperglicemia, insuficiência adrenocortical primária.
- Afecções do trato gastrointestinal, úlcera péptica.
- Anormalidades nos testes de função hepática.
- Risco de infecções.
- Fraqueza muscular, osteoporose.
- Depressão, euforia, elevação da pressão intracraniana, convulsões.
- Catarata, glaucoma.
- Tuberculose pulmonar.

Interações de medicamentos ³

- Ácido acetilsalicílico: pode ter suas concentrações plasmáticas reduzidas a níveis subterapêuticos e exacerbação de efeitos tóxicos gastrintestinais. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade gastrintestinal e de redução do efeito do ácido acetilsalicílico.
- Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*): pode aumentar o risco de efeitos adversos da metilprednisolona. Evitar o uso concomitante.
- Alcurônio, atracúrio, galamina: podem ter sua efetividade diminuída e risco de fraqueza muscular prolongada e miopatia. Monitorar a efetividade do bloqueador neuromuscular e, se necessário, ajustar a dose, especialmente quando metilprednisolona é dada em altas doses ou por longos períodos.
- Antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, diltiazem e nefazodona: podem aumentar as concentrações plasmáticas de metilprednisolona, exacerbando seus efeitos adversos. Reduzir a dose de metilprednisolona, se necessário.
- Aprepitanto: pode exacerbar os efeitos de metilprednisolona. Ajustar a dose de metilprednisolona, quando doses maiores que 40 mg de aprepitanto forem dadas concomitantemente.
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e fosfenitoína: podem diminuir a efetividade de metilprednisolona. Ajustar a dose de metilprednisolona até que o efeito terapêutico seja mantido.
- Ciclosporina: pode ter seus efeitos tóxicos aumentados e elevar as concentrações de metilprednisolona. Monitorar níveis plasmáticos de ciclosporina e sinais de exacerbação do efeito de metilprednisolona. Se necessário, considerar ajuste de dose de ambos os fármacos.
- Fluindiona: pode resultar em aumento do risco de sangramento. Se o uso concomitante for necessário, monitorar tempo de protrombina e considerar ajuste de dose de fluindiona.
- Fluoroquinolonas: podem resultar no aumento do risco de ruptura de tendão. Descontinuar o antibiótico em caso de dor ou inflamação no tendão. O risco permanece após o uso de fluoroquinolonas.
- Primidona: pode diminuir a efetividade de metilprednisolona. Monitorar a eficácia terapêutica da metilprednisolona e ajustar a dose se necessário.
- Quetiapina: pode ter suas concentrações plasmáticas diminuídas. Utilizar com cautela.
- Quinupristina/dalfopristina: pode resultar no aumento do risco de efeitos adversos da metilprednisolona. Proceder à redução da dose de metilprednisolona.
- Rifampicina: pode resultar na redução da efetividade de metilprednisolona. Se necessário, ajustar a dose de metilprednisolona.
- Vacina rotavírus: aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Varfarina e anticoagulantes cumarínicos: podem ter seus efeitos diminuídos ou pode ocorrer aumento do risco de sangramento. Se o uso concomitante for necessário, monitorar tempo de protrombina, principalmente no início e final do uso. Considerar ajuste de dose do anticoagulante.

Orientações aos pacientes ^{3, 9}

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar: história prévia de hipersensibilidade a metilprednisolona, infecções por fungos ou outras infecções não tratadas, gravidez, lactação, hipertensão, diabetes, doenças do estômago, osteoporose, herpes ocular, tuberculose, cardiomiopatias.
- Este medicamento pode inibir a resposta vacinal às vacinas, se as mesmas forem administradas concomitantemente.

- Cuidado especial deve ser tomado quando se administra metilprednisolona em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa (risco elevado de osteoporose).
- A metilprednisolona pode causar diminuição na defesa do organismo contra infecções, portanto evitar o contato com pessoas portadoras de doenças infecciosas.
- Informar ao médico se ocorrem distúrbios mentais ou emocionais, como alteração do humor, estresse, e ansiedade.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar os frascos com succinato sódico de metilprednisolona à temperatura entre 20 a 25 °C e protegidos da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir o pó com água para injeção. Após reconstituição, a solução permanece estável por até 24 horas sob temperaturas entre 20 a 25 °C, e sob refrigeração (cerca de 4 °C) por uma semana.
- Soluções para infusão são preparadas preferentemente com solução injetável de cloreto de sódio 0,9%, permanecendo estável por 24 horas sob temperaturas entre 20 a 25 °C em concentração de até 0,125 mg/mL. Acima destas concentrações, seguir a orientação do produtor.
- A estabilidade do succinato sódico de metilprednisolona em soluções injetáveis de glicose 5% e Ringer + lactato é muito variável, neste caso seguir a orientação do produtor.
- As soluções de succinato sódico de metilprednisolona são incompatíveis com vários medicamentos e substâncias em misturas intravenosas. Recomenda-se que seja realizada uma pesquisa específica sobre este aspecto quando se considerar o preparo e administração de misturas intravenosas desse medicamento.

SULFADIAZINA

Fernando de Sá Del Fiol e Maria Inês de Toledo

Na Rename 2010: itens 5.1.5 e 5.6.2.3

Apresentação

- Comprimido 500 mg.

Indicações ¹⁻³

- Infecções urinárias agudas não complicadas.
- Toxoplasmose.

Contraindicações ¹⁻³

- Porfíria.
- Hipersensibilidade a sulfadiazina ou a outras sulfonamidas.
- Crianças com menos de 2 meses (exceto com toxoplasmose congênita).
- Terceiro trimestre de gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, distúrbios hematológicos e predisposição a deficiência de folato.
 - lactação (ver Apêndice B).

Esquemas de administração ^{3, 93}

Crianças

Tratamento de infecções urinárias agudas não complicadas

- 75 mg/kg, por via oral, seguido de 150 mg/kg/dia, divididos a cada 4 a 6 horas, durante 3 a 5 dias.

Toxoplasmose

- 25 mg/kg (máximo 1 g), por via oral, a cada 6 horas, combinada a pirimetamina 2 mg/kg (máximo 50 mg) mais folinato de cálcio 15 mg, ambos por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias. Depois, sulfadiazina 25 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas, combinada a pirimetamina 1 mg/kg (máximo 25 mg) mais folinato de cálcio 15 mg, ambos por via oral, a cada 24 horas, até completar 4 semanas de tratamento.

Adultos

Tratamento de infecções urinárias agudas não complicadas

- 0,5 a 1 g, por via oral, a cada 6 horas, durante 3 a 5 dias.

Toxoplasmose

- 0,5 a 1 g, por via oral, a cada 6 a 12 horas, combinada a pirimetamina 75 a 100 mg mais folinato de cálcio 15 mg, ambos por via oral, a cada 24 horas, durante 3 dias. Depois, sulfadiazina 0,5 a 1 g, por via oral, a cada 6 a 12 horas, combinada a pirimetamina 25 a 50 mg mais folinato de cálcio 15 mg, ambos por via oral, a cada 24 horas, até completar 4 a 6 semanas de tratamento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pico de concentração sérica: 3 a 6 horas.
- Meia-vida: 10 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Eliminação: renal (57%); alcalinização da urina torna mais rápida a excreção.

Efeitos adversos ¹⁻³

- Náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, estomatite, hepatite e pancreatite.
- Exantema, reações de fotossensibilidade, dermatite exfoliativa, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
- Reações de hipersensibilidade.
- Cefaleia, 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, necrólise hepática e alterações de provas funcionais hepáticas (0,1%).
- Hiperbilirrubinemia e *kernicterus* em recém-nascidos e lactentes, se o fármaco for dado a grávidas no último mês de gravidez, à puerpéra que amamenta ou no período perinatal (até 2 meses de vida).

Interações de medicamentos ³

- Acetoexamida, clorpropamida, glipizida, tolazamida, tolbutamida: podem ter seus efeitos hipoglicemiantes aumentados. Evitar o uso concomitante com sulfadiazina, mas caso este seja necessário, monitorar estreitamente os níveis de glicose sanguínea.
- Ciclosporina: pode ter sua efetividade reduzida. Se possível, monitorar as concentrações de ciclosporina.
- Fosfenitoína: o uso concomitante pode resultar em aumento do risco de toxicidade da fosfenitoína. Monitorar o paciente para evidências de toxicidade como nistagmo e ataxia. Caso o paciente apresentar sinais de toxicidade ou receber sulfadiazina por mais de cinco dias considerar a avaliação das concentrações séricas de fenitoína.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para ingerir bastante líquido para evitar cristalúria.

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos³

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C, proteger da luz.

SULFADIAZINA DE PRATA

Ana Cláudia de Brito Passos

Na Rename 2010: item 20.2

- Antiinfetantes

Apresentação

- Creme 1%

Indicações^{1, 2, 4}

- Profilaxia e tratamento de infecção em queimaduras.
- Tratamento adjuvante, de curto prazo, para infecção em úlcera de perna e úlcera de decúbito.
- Profilaxia de infecção em áreas de abração em enxerto de pele.

Contraindicações^{1-3, 11}

- Hipersensibilidade à prata ou a sulfonamidas.
- Bebês até 2 meses de idade (segurança e eficácia não foram estabelecidas).

Precauções^{1-3, 11}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - ocorrência de leucopenia após 2 a 3 dias de uso (a alteração é auto-limitada; não é necessário suspender o uso da sulfadiazina de prata, mas deve-se fazer contagens sanguíneas).
- Evitar uso em áreas extensas.
- Suspender o tratamento se surgirem alterações hematológicas e erupções cutâneas.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (dois primeiros trimestres).

Esquemas de administração^{3, 4, 5, 8}

Adultos e maiores de 2 meses

- Aplicar uma camada de 1,5 mm, 1 a 2 vezes ao dia, com luva estéril, até a melhora da lesão. A aplicação pode ser mais frequente em casos de lesões em áreas Susceptíveis à remoção por movimentação do paciente. Curativos podem ser colocados sobre o creme, mas usualmente não são necessários.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Absorção: sulfadiazina – pequena, com aplicação em grandes áreas e/ou períodos prolongados; prata – alguma quantidade pode ser absorvida.
- Metabolização: fígado.
- Eliminação renal: 60%.
- Meia-vida de eliminação: 10 horas. A meia-vida aumenta para 22 horas em pacientes anúricos.

Efeitos adversos^{2, 4, 11}

- Alteração da estrutura hematopoiética (raro), leucopenia (raro).
- Prurido, irritação de pele, exantema; erupções cutâneas (infrequente); eritema multiforme.
- Reações alérgicas e argiria (coloração ligeiramente acinzentada ou azulada da pele) (pouco frequentes).
- Reação de imuno-hipersensibilidade.

- Temperatura corpórea acima do normal, distúrbios eletrolíticos.
- Cristalúria, nefrotoxicidade.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- Papaína: aplicação concomitante de papaína e formulações contendo sais de prata pode resultar na inativação da papaína como debridante enzimático. Evitar o contato da pele com formulações de metais pesados, como a sulfadiazina prata, durante o debridamento químico com a papaína.
- Ácido paraminobenzoico ou compostos relacionados: a prata contida na sulfadiazina de prata pode inativar os agentes enzimáticos debridantes.

Orientações aos pacientes ³

- 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 limpar a área antes da aplicação.
- Orientar utilizar luva estéril para aplicação.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Conservar à temperatura ambiente, em recipientes bem fechados. Manter ao abrigo de luz, calor e umidade. Não congelar.

SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA

Fernando de Sá Del Fiol e Maria Inês de Toledo

Na Renome 2010: itens 5.1.5 e 5.4

Apresentações

- Comprimido 400 mg + 80 mg.
- Suspensão oral (40 mg + 8 mg)/mL.
- Solução injetável (80 mg + 16 mg)/mL.

Indicações ^{1, 3}

- Infecções por microrganismos sensíveis
- Tratamento pneumocistose.
- Profilaxia de pneumocistose em pessoas com Aids.

Contraindicações ¹⁻⁴

- Hipersensibilidade à sulfonamida ou trimetoprima.
- Porfíria.
- Anemia megaloblástica por deficiência de folato.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática grave (uso não recomendado).
 - deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, predisposição a deficiência de folato, hiperpotassemia, alterações hematológicas, asma e idosos.
 - crianças com menos de 6 semanas de vida (uso não recomendado).
- Suspender o uso, imediatamente, se ocorrer exantema e alterações hematológicas.
- Manter adequada hidratação para evitar cristalúria.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-3, 123}

Crianças maiores de 1 mês

Infecções por microrganismos sensíveis

- 30 a 50 mg/kg (sulfametoxazol) + 6 a 10 mg/kg (trimetoprima), por via oral, dividido a cada 12 horas, por 5 a 14 dias.
- 40 a 50 mg/kg (sulfametoxazol) + 6 a 10 mg/kg (trimetoprima), por via oral, dividido a cada 6 a 12 horas, por 5 a 14 dias.

- Em infecção do trato urinário inferior aguda não complicada o tratamento deve ser realizado por via oral durante 3 dias.

Tratamento de pneumocistose

- 75 a 100 mg/kg (sulfametoxazol) + 15 a 20 mg/kg, por via oral ou intravenosa, dividido a cada 6 a 12 horas, durante 14 a 21 dias.

Profilaxia de pneumocistose

- 25 mg/kg (sulfametoxazol) + 5 mg/kg (trimetoprima), por via oral, dividido a cada 12 horas, 3 vezes por semana em dias alternados ou consecutivos.

Adultos

Tratamento de infecções por microrganismos sensíveis

- 800 a 1200 mg (sulfametoxazol) + 160 a 240 mg (trimetoprima), por via oral ou intravenosa, a cada 12 horas, durante 5 a 14 dias.

Tratamento de pneumocistose

- 75 a 100 mg/kg (sulfametoxazol) + 15 a 20 mg/kg, por via oral ou intravenosa, dividido a cada 6 a 12 horas, durante 14 a 21 dias.

Profilaxia de pneumocistose em pessoas com Aids

- 800 mg (sulfametoxazol) + 160 mg (trimetoprima), por via oral, a cada 24 horas ou 3 vezes por semana.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes³

- Apresenta biodisponibilidade oral de 90 a 100%.
- Pico de concentração plasmática: 1 a 4 horas (oral).
- Meia-vida: 8 a 11 horas para o sulfametoxazol e 6 a 17 horas para a trimetoprima.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (10% a 30% para o sulfametoxazol e 50% a 75% para a trimetoprima).

Efeitos adversos^{1, 3, 4}

- Exantema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite alérgica e necrólise epidérmica tóxica, vasculite.
- Arritmia cardíaca e miocardite.
- Hipouricemia, hiperpotassemia, hipoglicemia, hiponatremia e acidose metabólica.
- Esofagite, pancreatite, enterocolite pseudomembranosa.
- Agranulocitose, anemias aplástica, megaloblástica e hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, eosinofilia e trombocitopenia.
- Hepatite, icterícia, necrólise hepática e hepatotoxicidade.
- Reações de hipersensibilidade graves, lupus eritematoso sistêmico.
- Ataxia, meningite, cefaleia, parkinsonismo, tremor, convulsão, ansiedade, delírio, depressão e psicose.
- Nefrotoxicidade, urolitíase, cristalúria e nefrite intersticial.
- Náuseas, vômitos e diarreia.

Interações de medicamentos³

- Acetoexamida, clorpropamida, gliburida, glipizida, tolazamida, tolbutamida: pode aumentar a ação hipoglicêmica. Evitar o uso. Caso necessário, monitorar glicose sanguínea.
- Ácido fólico: pode aumentar o risco de falha terapêutica. Monitorar a eficácia do tratamento.
- Amantadina: pode resultar em toxicidade no sistema nervoso central (insônia, confusão). Monitorar estes sinais.
- Anisindiona: risco aumentado de sangramento. Monitorar o tempo de protrombina, diminuindo a dose do anticoagulante, se necessário.
- Antiarrítmicos da classe 1A (quinidina, disopirâmida, procainamida, pirmenol, prajmálio, hidroquinidina): aumento do risco de cardiotoxicidade. Monitorar os níveis do antiarrítmico e ajustar dose, se necessário.

- Antidepressivos tricíclicos: aumento do risco de cardiotoxicidade. Uso concomitante não recomendado.
- Bepridil, cisaprida, dofetilida, mesoridazina, pimozida, terfenadina, tioridazina: aumento do risco de cardiotoxicidade. Associação contraindicada.
- Digoxina: pode aumentar o risco de toxicidade da digoxina. Avaliar sinais de intoxicação digital (náuseas, vômitos e arritmias). Diminuir a dose de digoxina, se necessário.
- Enalapril, quinapril: pode resultar em hiperpotassemia. Monitorar potássio plasmático ou substituir o anti-hipertensivo.
- Fenitoína, fosfenitoína: pode aumentar a toxicidade da fenitoína (ataxia, nistagmo, tremores). Monitorar o paciente para sinais de toxicidade e ajustar a dose de fenitoína, caso seja necessário.
- Gemifloxacino: aumento do risco de cardiotoxicidade. Aumento do intervalo QT. Associação não recomendada.
- Lamivudina, zidovudina: pode aumentar as concentrações de lamivudina e zidovudina. Observar efeitos adversos da lamivudina e zidovudina (distúrbios gastrointestinais, cefaleia, fadiga, mialgia e neutropenia). Alteração nas doses dos fármacos não é recomendada.
- Metotrexato: aumento do risco da toxicidade do metotrexato (mielotoxicidade). Caso haja necessidade da utilização, monitorar parâmetros hematológicos.
- Pirimetamina: aumento no risco de anemia megaloblástica e pancitopenia. Monitorar padrões hematológicos e associar ácido fólico.
- Repaglinida: pode aumentar a concentração plasmática de repaglinida. Monitorar glicose sanguínea e ajustar a dose de repaglinida, se necessário.
- Rifabutina: pode aumentar a toxicidade do sufametoxazol. Usar com precaução e monitorar sinais da intoxicação (exantema, leucopenia, trombocitopenia e alterações em transaminases hepáticas).
- Rosiglitazona: pode aumentar a concentração plasmática de rosiglitazona, com risco de hipoglicemia. Monitorar paciente para o risco de hipoglicemia.
- Varfarina: aumento no risco de sangramento. Monitorar o paciente (tempo de protrombina).

Orientação aos pacientes ³

- Orientar para a importância de ingerir bastante líquido, para evitar cristalização.
- Orientar para não ingerir bebida alcoólica durante o tratamento, pelo risco de reação tipo dissulfiram.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.
- Proteger a pele da luz solar.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, proteger do calor, umidade e luz direta.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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 bolo.

SULFASSALAZINA

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2010: itens 3.3 e 16.6

Apresentação

- Comprimido 500 mg

Indicações¹⁻⁴

- Distúrbios reumatoides.
- Colite ulcerativa.
- Doença de Crohn.

Contraindicações^{1-4, 14}

- Hipersensibilidade à sulfassalazina, salicilatos e sulfonamidas.
- Insuficiência renal grave.
- Crianças com menos de 2 anos de idade.
- Porfiria.
- Obstrução intestinal ou urinária.
- Gravidez (37 a 42 semanas de gravidez).

Precauções^{1-4, 6, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - discrasias sanguíneas, alergia ou asma graves.
 - história de alergia.
 - deficiência de G6PD.
 - artrite reumatoide juvenil de curso sistêmico (maior risco de reações tipo doença do soro).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - acetiladores lentos.
 - lactação (ver Apêndice B).
- Monitorar função renal regularmente (ver Apêndice D).
- Monitorar função hepática e contagem sanguínea durante os 3 primeiros meses de tratamento.
- A sulfassalazina pode causar deficiência de folato; considerar suplementação de ácido fólico (1 mg/dia).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B (categoria D, se administrado próximo ao parto) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{1-4, 14}

Crianças

Artrite reumatoide juvenil

- Acima de 6 anos: 30 a 50 mg/kg, por via oral, divididos a cada 12 horas. Dose máxima: 2 g/dia.

Adultos

Artrite reumatoide

- Dose inicial 500 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas, aumentado em 500 mg em intervalos de 1 semana. Dose de manutenção 1 g, a cada 12 horas. Dose máxima diária: 3 g.

Colite ulcerativa

- Dose inicial 1 g a 2 g, por via oral, a cada 6 horas, na crise aguda até a remissão dos sintomas. Dose de manutenção 500 mg, por via oral, a cada 6 horas.

Doença de Crohn ativa

- 1 g a 2g, por via oral, a cada 6 horas, na crise aguda até a remissão dos sintomas.

Nota: doses acima de 4 g/dia estão associadas a aumento no risco de toxicidade e de reações adversas. Doses iniciais de 500 mg cada 6 ou 12 horas podem ser recomendadas para diminuir o desconforto gástrico.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 14}

- Início de ação: em colite ulcerativa: 3 a 4 semanas; artrite reumatoide: 9 semanas.
- Pico de concentração sérica: 3 horas, sulfapiridina 12 horas.
- Meia-vida de eliminação: 5,7 a 10 horas.
- Absorção: aproximadamente 1/3 da dose ingerida é absorvida.
- Biodisponibilidade: 15%
- Metabolismo: no trato intestinal é clivada via enzimas bacterianas a sulfapiridina e mesalazina.
- Excreção: renal (75% a 91% como sulfassalazina ou metabólitos, dependendo da forma farmacêutica).

Efeitos Adversos ^{1-4, 7, 14}

- Frequência maior que 10%:
 - Cefaleia.
 - Fotossensibilidade.
 - Exantema.
 - Anorexia, náusea, vômito, diarreia, desconforto gástrico.
 - Oligospermia reversiva.
- Frequência menor que 3%:
 - Dermatite exfoliativa, prurido, necrólise epidérmica, urticária, alopecia.
 - Alucinações, vertigem, depressão, insônia.
 - Hepatite.
 - Reações tipo doença do soro.
 - Alterações hematológicas, anemia megaloblástica, anemia hemolítica, anemia aplástica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.
 - Reações de hipersensibilidade: eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, febre, anafilaxia.
 - Nefrite intersticial, urina de cor alaranjada, nefrotoxicidade, proteinúria, cristalúria.
 - Ataxia, neuropatia periférica.
 - Sintomas tipo lupus eritematoso sistêmico.

Interações de medicamentos ^{1, 3, 5}

- Ciclosporina: pode ter sua eficácia reduzida. O uso concomitante de ciclosporina com sulfonamida oral pode aumentar o risco de nefrotoxicidade. Se a coadministração não puder ser evitada, monitorar frequentemente as concentrações de creatinina sérica e de ciclosporina, principalmente quando a sulfassalazina é adicionada ou descontinuada. Ajustar a dose de ciclosporina conforme a necessidade. Pode ser necessário aumentar as doses de ciclosporina quando administrar com sulfassalazina (para manter as concentrações terapêuticas da ciclosporina) ou diminuir, quando a sulfassalazina é diminuída.
- Digoxina: pode ter sua biodisponibilidade reduzida, possivelmente resultando em efeito terapêutico diminuído. Monitorar as concentrações da digoxina durante a terapia e após a descontinuidade da sulfassalazina. Se ocorrer redução dos níveis ou da resposta clínica da digoxina pode ser necessário descontinuar a sulfassalazina. Pode ser necessário aumentar a dose da digoxina.
- Metotrexato: risco aumentado de hepatotoxicidade. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sintomas clínicos de toxicidade hepática; monitorar testes de função hepática. Adicionalmente, sulfonamidas podem aumentar o risco de supressão da medula óssea. Se não puder ser evitado o uso concomitante, monitorar cuidadosamente para toxicidade hematológica.
- Varfarina e outros anticoagulantes: pode haver aumento do efeito anticoagulante, resultando em hemorragia. Monitorar a ação anticoagulante e ajustar a dose se necessário.

Orientações ao paciente ^{1-4, 14}

- Orientar para usar o medicamento após as refeições ou com alimento para diminuir a irritação gastrointestinal nos primeiros dias de tratamento. Ingerir com um copo cheio de água.
- Manter ingesta hídrica e diurese adequadas para prevenir cristalúria e evitar formação de pedras.
- Não exceder 8 horas de intervalo entre as doses, mesmo à noite.
- Monitorar contagem sanguínea e interromper imediatamente o tratamento se houver suspeita ou evidência de alteração hematológica.
- Pode ocorrer coloração amarelo-alaranjada da urina ou da pele sem significado clínico.
- Contatar o médico imediatamente se ocorrer reações de hipersensibilidade.
- Pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente se ocorrer sangramento, infecção, dor de garganta, febre, ou mal-estar, púrpura (hemorragia cutânea), pele ou olhos amarelados fraqueza não usual.
- Pode levar de 4 a 12 semanas até o paciente sentir melhora (artrite reumatoide).
- Evitar exposição a luz solar.

Aspecto farmacêutico ^{3, 4}

- Armazenar à temperatura ambiente, protegido da luz direta, umidade e calor

SULFATO DE ABACAVIR

Beatriz Garcia Mendes

Na Rename 2010: item 5.5.2.1**Apresentações**

- Comprimido 300 mg.
- Solução oral 20 mg/mL.

Indicação ^{1, 57}

- Tratamento de infecção por HIV, em combinação com outros antirretrovirais.

Contraindicações ^{1, 3}

- Hipersensibilidade ao abacavir. Em caso de reação de hipersensibilidade, suspender o tratamento e nunca fazer a re-exposição devido ao risco de hipotensão grave e morte.
- Insuficiência hepática moderada e grave (ver Apêndice C).

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - acidose lática e insuficiência hepática (suspender o tratamento se achados clínicos sugerirem acidose lática e hepatotoxicidade) (ver Apêndice C).
 - mulheres, principalmente obesas e em tratamentos prolongados (são mais propensas a desenvolver hepatopatia); utilizar abacavir em combinação com outros antirretrovirais.
 - insuficiência renal e risco de doenças cardiovasculares.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-3, 5, 57, 61}**Crianças de 3 meses a 16 anos**

- Dose de 8 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, em combinação com outros antirretrovirais. Dose máxima diária 600 mg.

Adultos

- Dose de 300 mg, por via oral, a cada 12 horas, ou 600 mg, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com outros antirretrovirais.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 57}

- Início de efeito: 4 semanas.

- Pico de efeito: 0,7 a 1,7 horas.
- Meia-vida: 1,0 a 1,5 horas.
- Metabolismo: hepático, pela enzima álcool desidrogenase.
- Excreção: renal (aproximadamente 83%) e fecal (16%).
- Ligação a proteínas plasmáticas: 50%.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Náusea (7 a 19%), vômito (2 a 10%), diarreia (7%), dor abdominal (6%), gastrite (6 a 19%).
- Acidose láctica, hepatotoxicidade (6 a 8%), elevação das enzimas hepáticas AST e ALT (5 a 6%), pancreatite.
- Reações de hipersensibilidade (2,3 a 9%) que podem ser fatais, síndrome de Stevens-Johnson (menos de 1%), exantema (5 a 6%), síndrome da reconstituição imune.
- Insônia e outros distúrbios do sono (10%), depressão, ansiedade (5%), convulsão, cefaleia (7 a 13%), fadiga (7 a 12%).
- Febre (6%).
- Necrólise epidérmica tóxica.
- Discrasias sanguíneas.
- Anormalidades metabólicas tais como lipodistrofia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência a insulina, hiperglicemia.
- Distúrbios no sistema cardiovascular.

Interações de medicamentos ^{3, 57}

- Etanol: aumento em 41% das concentrações de abacavir, devido a competição pela via metabólica comum da álcool desidrogenase. O consumo de álcool durante o tratamento é contraindicado.
- Metadona: diminuição dos níveis da metadona devido ao aumento de sua depuração. Monitorar sinais e sintomas e proceder ajuste de dose, se necessário.
- Ribavirina: aumenta o risco de acidose láctica potencialmente fatal. O uso concomitante deve ser realizado com cautela e apenas se o benefício superar o risco.
- Tipranavir: diminuição dos níveis séricos do abacavir. Recomenda-se monitorar os pacientes quanto a eficácia e proceder ajuste da dose.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar que este medicamento pode ser ingerido com ou sem alimentos.
- Orientar para não usar bebida alcoólica durante o tratamento.
- Orientar para empregar métodos contraceptivos.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 a 30 °C.
- A solução oral pode ser refrigerada, mas não congelada.

ATENÇÃO: o sulfato de abacavir pode provocar reações graves de hipersensibilidade, potencialmente fatais, que apresentam sintomas sistêmicos respiratórios e/ou gastrointestinais, em geral com febre e sem acometimento de mucosas. Sempre que houver qualquer suspeita dessas reações, o uso do medicamento deve ser imediatamente suspenso. Se houver melhora após a retirada, sua reintrodução está contraindicada.

SULFATO DE AMICACINA

Maria Inês de Toledo e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: item 5.1.4

Apresentação

- Solução injetável 50 mg/mL e 250 mg/mL.

Indicação^{2,3}

- Infecções hospitalares graves, causadas por bacilos gram-negativo aeróbios e *Enterococcus* sp resistentes a gentamicina.

Contraindicações¹⁻³

- Hipersensibilidade à amicacina ou a outros aminoglicosídeos.
- Miastenia grave.

Precauções¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - neonatos, crianças (meia-vida aumentada) e idosos (diminuição de função renal). Ajustar a dose e monitorar concentração plasmática, função renal e auditiva.
 - obesos e pacientes com insuficiência renal (ver Apêndice D). Ajustar a dose e monitorar concentração da amicacina.
- Evitar o uso prolongado.
- Não usar concomitantemente com outros fármacos ototóxicos, nefrotóxicos ou neurotóxicos.
- O uso concomitante de anestésicos e/ou bloqueadores neuromusculares pode resultar em paralisia respiratória.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D.

Esquemas de administração²⁻⁴

Neonatos

- Dose inicial: 10 mg/kg/dia por via intravenosa. Dose de manutenção: 7,5 mg/kg a cada 12 horas. Dose máxima diária: 15 mg/kg. Admite infusão intravenosa, durante 60-120 minutos.

Crianças

- 15 mg/kg por dia, por via intramuscular ou intravenosa, em dose única diária ou divididos a cada 8 ou 12 horas, durante 7 a 10 dias.

Adultos

- 15 mg/kg por dia, por via intramuscular ou intravenosa lenta, divididos a cada 12 horas. Para infecções de maior gravidade: 22,5 mg/kg por dia, divididos a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias. Dose máxima: 15 mg/kg/dia ou 1,5 g/dia.

Observações

- Infundir por via intravenosa durante 30 a 60 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3,4}

- Pico de concentração sérica: 1 hora (intramuscular), 30 minutos (intravenosa).
- Meia-vida plasmática: 2 a 3 horas (adultos com função renal normal)
- Excreção: renal (98%, em forma inalterada).
- É removida por hemodiálise.

Efeitos adversos¹⁻⁴

- Ototoxicidade vestibular e coclear (3% a 5%), perda auditiva (0,5%, às vezes irreversível) e/ou dificuldade de equilíbrio, zumbidos.
- Náuseas, vômitos, estomatites.
- Nefrotoxicidade (2% a 25%).
- Bloqueio neuromuscular, paralisia muscular aguda e apneia em pacientes submetidos a medicamentos anestésicos e bloqueadores neuromusculares periféricos, fraqueza.

- Erupções cutâneas.
- Colite associada ao uso de antibiótico, hipomagnesemia na terapia prolongada.
- Eosinofilia.

Interações de medicamentos ³

- Bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes: podem resultar em aumento ou prolongamento do bloqueio neuromuscular, podendo acarretar depressão respiratória e paralisia. Evitar o uso concomitante, se possível; se o mesmo for necessário, monitorar rigorosamente a função respiratória.
- Ibuprofeno: aumento da exposição à ampicacina.
- Vancomicina: aumento do risco de nefrotoxicidade.
- Não usar concomitantemente a outros fármacos ototóxicos, nefrotóxicos ou neurotóxicos.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- 1,3 g de sulfato de ampicacina = 1 g de ampicacina.
- A solução é incolor e estável à temperatura ambiente por até 2 anos. Pode escurecer para amarelo pálido, devido à oxidação, sem afetar a atividade.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- A solução pode ser preparada por adição de 500 mg a 100 ou 200 mL de solução diluente estéril, como solução salina 0,9%, glicose 5%, Ringer + lactato ou qualquer outra solução compatível.
- Incompatível com: penicilinas (ampicilina, benzilpenicilina, carbenicilina, ticarcilina), cefalosporinas (cefazolina, cefepima, cefamandol), ácido clavulânico, solução lipídica 10% e bicarbonato de sódio. Devido ao alto potencial de incompatibilidade da ampicacina não se deve misturar em seringa, solução de infusão ou usar a mesma via intravenosa para administrar outros fármacos.
- É estável por 60 dias estocada em geladeira a 4 °C em concentrações que variam de 250 mg/mL a 5 g/L.

SULFATO DE ATAZANAVIR

Beatriz Garcia Mendes

Na Rename 2010: item 5.5.2.4

Apresentações

- Cápsulas 150 mg e 200 mg.

Indicação ^{2, 3}

- Tratamento de infecção por HIV em combinação com outros antirretrovirais.

Contraindicações ^{2, 3}

- Hipersensibilidade ao atazanavir.
- Uso concomitante com di-hidroergotamina, ergonovina, indinavir, irinotecano, lovastatina, metilergonovina, midazolam (administrado via oral), pimozida, rifampicina, sinvastatina, erva-de-são-joão e triazolam.
- Porfiria aguda.

Precauções ²⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - resistência a outros inibidores da protease (risco de resistência cruzada).
 - falha virológica prévia (administrar ritonavir simultaneamente).
 - distúrbios da condução cardíaca, insuficiência hepática (ver apêndice C), hepatite B e C, cirrose hepática, hemofilia A e B, e diabetes melito.
- Risco de hiperglicemia (monitorar glicemia regularmente).

- Suspender o tratamento se ocorrer exantema intenso ou nefrolitíase.
- Lactação (ver Apêndice B).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): B.

Esquemas de administração ^{3, 57}

Adultos

- Pacientes virgens de terapia: 400 mg, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com outros antirretrovirais.
- Pacientes em falha terapêutica: 300 mg de atazanavir + 100 mg de ritonavir, por via oral, a cada 24 horas, em combinação com outros antirretrovirais.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ²⁻⁴

- Absorção aumentada com ingestão concomitante de alimentos.
- Início de resposta: 2 semanas.
- Pico de concentração plasmática: 2 a 2,5 horas.
- Meia-vida: aproximadamente 7 horas.
- Metabolismo hepático.
- Excreção: fecal (79%) e renal (13%)

Efeitos adversos ^{2-4, 57}

- Dislipidemias, lipodistrofia (2 a 9%), hiperglicemia, acidose láctica.
- Exantema (20 a 21%), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia.
- Febre.
- Náusea (20%), vômito, diarreia (15 a 30%), dor abdominal (20%).
- Elevação das enzimas hepáticas e bilirrubina, icterícia esclerótica (2 a 6%), pancreatite.
- Distúrbios na condução cardíaca.
- Cefaleia (20 a 25%), insônia, depressão, neuropatia periférica.
- Urolitíase.
- Mialgia (4%), fadiga.

Interações de medicamentos ³

- Alho: aumento do risco de falha terapêutica e resistência antirretroviral devido à diminuição da concentração plasmática do atazanavir. Evitar o uso concomitante.
- Amiodarona: aumento da concentração plasmática da amiodarona, aumentando o risco de cardiotoxicidade. Monitorar a concentração plasmática da amiodarona bem como a função cardíaca.
- Antagonistas dos receptores H_2 da histamina (cimetidina, famotidina): aumento do risco de falha terapêutica devido à diminuição da concentração plasmática do atazanavir. No caso de coadministração, o ajuste de dose é necessário.
- Antiarrítmicos de classe IA (disopiramida, quinidina): aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos. Monitorar as concentrações plasmáticas destes fármacos e/ou a função cardíaca dos pacientes.
- Contraceptivos orais com etinilestradiol + norgestimato ou noretisterona: o uso concomitante com atazanavir pode levar a aumento da exposição a progesterona bem como a aumento ou diminuição da exposição ao etinilestradiol. Se a associação de hormônios está sendo usada com atazanavir + ritonavir, o contraceptivo oral deverá conter no mínimo 35 microgramas de etinilestradiol; se está sendo usado apenas com atazanavir, não deverá conter mais que 30 microgramas de etinilestradiol.
- Contraceptivos hormonais na forma farmacêutica de solução injetável, anel vaginal ou adesivo, ou contraceptivos orais contendo outros progestógenos, ou contraceptivos orais contendo menos que 25 microgramas de etinilestradiol: o uso de um método contraceptivo alternativo deve ser considerado, pois não há estudos que descrevam os efeitos da interação com atazanavir,

não havendo portanto dados que confirmem a segurança e eficácia contraceptiva em caso de interação.

- Diltiazem: aumenta o risco de cardiotoxicidade. Monitorar possíveis alterações por eletrocardiograma, podendo ser considerada a redução de até 50% da dose de diltiazem.
- Didanosina: diminuição da solubilidade e da exposição ao atazanavir com a formulação de didanosina tamponada; diminuição da exposição à didanosina na forma de comprimido revestido. Administrar o atazanavir com alimentos 2 horas antes ou 1 hora após a formulação tamponada de didanosina ou comprimidos revestidos contendo didanosina.
- Efavirenz: diminuição da concentração plasmática do atazanavir. A coadministração destes medicamentos em pacientes virgens de terapia deve ser realizada da seguintes maneira: atazanavir 400 mg + ritonavir 100 mg, uma vez ao dia com alimentos, e efavirenz 600 mg administrado com estômago vazio, preferentemente ao dormir. Atazanavir sem ritonavir não deve ser coadministrado com efavirenz.
- Everolimo: aumento no risco dos efeitos tóxicos do everolimo. Monitorar a concentração plasmática deste e proceder à redução da dose, se necessário.
- Fentanila: aumento da toxicidade da fentanila (depressão do sistema nervoso central). Ajustar a dose se necessário.
- Fosamprenavir, minociclina: diminuição da concentração plasmática do atazanavir. Monitorar os pacientes quanto à perda de eficácia.
- Inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol e omeprazol): aumento de falha terapêutica devido à diminuição da concentração plasmática do atazanavir; se a administração destes inibidores da bomba de prótons é necessária, em pacientes virgens de tratamento a dose do inibidor da bomba de próton não deve exceder a uma dose equivalente a 20 mg de omeprazol e deve ser administrado cerca de 12 horas antes do atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg; não é recomendado administrar concomitantemente inibidores da bomba de prótons em pacientes que já estejam recebendo atazanavir.
- Lidocaína: aumento da concentração plasmática da lidocaína, aumentando o risco de cardiotoxicidade. Monitorar os pacientes através do eletrocardiograma ou através da concentração plasmática da lidocaína.
- Maraviroque: aumento da concentração plasmática do maraviroque. Recomenda-se administrar 150 mg de maraviroque duas vezes ao dia e monitorar o aparecimento de seus efeitos adversos (elevação das transaminases hepáticas, tontura e exantema).
- Metadona: aumento no risco de distúrbios de condução cardíaca. Se coadministrados, recomenda-se monitorar a função cardíaca dos pacientes.
- Nevirapina: aumenta o risco de falha terapêutica devido à diminuição da biodisponibilidade do atazanavir, além de aumentar o risco de toxicidade da nevirapina. A coadministração é contraindicada.
- Posaconazol: aumento da concentração plasmática do atazanavir. Monitorar o aparecimento de efeitos adversos e sinais de toxicidade.
- Rifabutina: aumento na concentração plasmática da rifabutina. Recomenda-se a redução em até 75% na dose deste medicamento.
- Rosuvastatina: aumento da toxicidade da rosuvastatina, incluindo aumento de miopatia e rabdomiólise. Se o uso de ambos medicamentos foi necessário, recomenda-se diminuir a dose da rosuvastatina além de monitorar os aparecimentos dos sinais e sintomas de toxicidade e/ou os níveis de creatina cinase.
- Saquinavir: aumento da concentração plasmática do saquinavir e risco de toxicidade. Monitorar pacientes quanto ao aparecimento dos efeitos adversos relacionados à toxicidade do saquinavir.

- Tipranavir: diminuição da concentração do atazanavir e aumento da concentração do tipranavir. A coadministração não é recomendada.
- Trazadona: aumento da concentração plasmática da trazadona e aumento do risco de efeitos adversos (náuseas, tontura e hipotensão). Monitorar os pacientes quanto ao surgimento dos efeitos sedativos e de hipotensão e considerar uma redução de dose.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para ingerir o medicamento com alimento ou leite.
- Orientar para empregar método contraceptivo, mas não utilizar anticoncepcionais hormonais.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.
- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses.

Aspecto farmacêutico ³

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, longe do calor, umidade e luz direta.

ATENÇÃO: como sinonímia para atazanavir (nome que correspondente a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura ATV, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

SULFATO DE ATROPINA

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: itens 1.1.3, 8.2 e 21.4

Apresentações

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

Indicações ¹

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

Contraindicações ^{1-4, 17, 42}

- Crianças com histórico de reação sistêmica grave com o uso oftálmico de atropina.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Estenose pilórica ou hipertrofia prostática (solução injetável).

Precauções ^{1-4, 17, 42}

- Usar com cuidado nos casos de:
- íleo paralítico, colite ulcerativa, colostomia ou ileostomia, doenças pulmonar, renal, hepática e do trato biliar.
- diarreia, hipertireoidismo ou hipertensão.
- crianças, idosos ou enfraquecidos.
- lactação.
- Evitar na vigência de febre, desidratação, taquicardia e tirotoxicose.
- Evitar em pacientes com miastenia grave e neuropatia autonômica.
- Uso oftálmico pode ocasionar efeito sistêmico.
- Mesmo doses inferiores a 0,1 mg em crianças, e a 0,5 mg em adultos, ou a administração lenta, podem associar-se a bradicardia paradoxal.

- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-4, 17, 42}

Crianças

Pré-medicação anestésica

- 0,02 mg/kg, por via intramuscular ou subcutânea, 30 a 60 minutos antes da indução da anestesia. Dose máxima: 0,6 mg.
- 0,02 mg/kg, por via intravenosa, imediatamente antes da indução da anestesia. Dose máxima: 0,6 mg.

Profilaxia e correção de bradicardia no ato cirúrgico

- 0,02 mg/kg, por via intravenosa, com dose mínima de 0,1 mg e dose máxima de 0,5 mg em crianças e 1 mg em adolescentes, repetida a cada 5 minutos até uma dose máxima total de 1 mg em crianças e 2 mg em adolescentes.

Intoxicação por organofosforados

- 0,02 a 0,05 mg/kg, por via intravenosa ou intramuscular, a cada 5 a 10 minutos até que se obtenha o efeito atropínico (taquicardia, pele seca e hiperemiada, pupilas dilatadas); depois, repetir as doses a cada 1 a 4 horas, conforme necessário para manter o efeito atropínico, durante 24 horas.
- A via de administração depende da gravidade da intoxicação.

Promoção de midríase e cicloplegia antes de procedimentos oftálmicos

- Crianças maiores de 5 anos: Instilar 1 gota de solução oftálmica a 1% em cada olho, a cada 12 horas, durante 1 a 3 dias antes do procedimento, com uma dose adicional 1 hora antes do procedimento.

Adultos

Pré-medicação anestésica

- 0,3 a 0,6 mg, por via intramuscular ou subcutânea, 30 a 60 minutos antes da indução da anestesia.
- 0,3 a 0,6 mg, por via intravenosa, imediatamente antes da indução da anestesia.

Profilaxia e correção de bradicardia no ato cirúrgico

- 0,3 a 0,6 mg, por via intravenosa, repetida a cada 5 minutos até a dose máxima total de 3 mg.
- *Intoxicação por organofosforados*
- 2 mg, por via intravenosa ou intramuscular, repetida por duas vezes a cada 10 minutos, se necessário. Não administrar mais de 3 doses.
- A via de administração depende da gravidade da intoxicação.

Promoção de midríase e cicloplegia antes de procedimentos oftálmicos

- Instilar 1 gota de solução oftálmica a 1% em cada olho, a cada 12 horas, durante 1 a 2 dias antes do procedimento; ou uma única aplicação de 1 gota de solução a 1% em cada olho 1 hora antes do procedimento.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 3, 4, 17, 42}

- 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 a 40%).

Efeitos adversos ^{1-4, 17, 42}

- Irritação no lugar da injeção.
- Diminuição da sudorese.
- Obstipação, xerostomia, náusea, vômito.
- Visão borrada, sensibilidade a luz, aumento da pressão intraocular.

- Arritmias, taquicardia.
- Hipersensibilidade.
- Confusão (comum em idosos).
- Retenção urinária.
- Depressão respiratória.
- Uso prolongado de solução oftálmica pode causar irritação local, conjuntivite, dermatite de contato, toxicidade sistêmica em crianças e idosos.

Interações de medicamentos ³

- Arbutamina: sulfato de atropina altera a frequência cardíaca, o que pode resultar em alteração de exames para arbutamina. Arbutamina não deve ser administrada em pacientes que receberam sulfato de atropina.
- Cloreto de ambenônio: uso concomitante pode resultar na supressão dos sintomas de overdose de cloreto ambenônio. O uso concomitante é contraindicado.
- Cloreto de potássio (comprimido): o efeito anticolinérgico de sulfato de atropina pode causar um atraso na passagem de cloreto de potássio através do trato gastrointestinal, aumentando assim o risco de lesões gastrintestinais. O uso concomitante é contraindicado.

Orientações ao paciente ^{1, 3, 4, 42}

- Informar que pode causar sonolência, tontura, visão borrada e intolerância a luz. Evitar atividades que necessitem estado de alerta.
- Orientar para aumentar consumo de líquido e reduzir a exposição ao calor a fim de evitar desidratação.
- Orientar para a importância de comunicar ao perceber qualquer sinal de reação alérgica.
- Lavar as mãos antes e depois da utilização do colírio. Agitar o frasco antes de usar. Usar técnica adequada de administração. Não encostar o frasco no olho. Não lavar o olho após o uso, manter o olho fechado e ressonar gentilmente por 1 minuto. O olho pode ficar sensível a luz, usar óculos escuros.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 17, 42}

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em recipiente hermeticamente fechado. Evitar congelamento. Proteger da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução
- Incompatível com hemitartrato de norepinefrina, hemitartrato de metaraminol e bicarbonato de sódio.

ATENÇÃO: muitos medicamentos têm efeito antimuscarínico; uso concomitante de dois ou mais desses medicamentos pode aumentar os efeitos adversos, como xerostomia, retenção urinária, obstipação e também pode levar a confusão, especialmente, nos idosos.

SULFATO DE BÁRIO

Isabella Campagnuci Knust

Na Rename 2010: item 24.1

Apresentação

- Suspensão oral 1 g/mL.

Indicação

- Diagnóstico radiológico de anormalidades e defeitos no trato gastrointestinal.

Contraindicações ^{1, 3, 4, 9, 28}

- Obstrução intestinal.

- Estenose pilórica ou lesões que predispoem à obstrução.
- Perfuração intestinal ou condições predisponentes (retocolite ulcerativa, diverticulite, após biópsia colo-retal, retossigmoidoscopia ou radioterapia).
- Hipersensibilidade aos componentes da formulação.
- Gravidez (ver Apêndice A).
- Suspeita de fistula traqueoesofágica.

Precauções ^{1, 3, 4, 9}

- Usar com cuidado no caso de lactação (ver Apêndice B).
- Hidratação adequada antes do procedimento para evitar obstipação.

Esquemas de administração ^{3, 9, 28}

Crianças

- 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 esta dose ser aumentada, caso necessário, até que se possam visualizar bem as estruturas a serem estudadas.

Adultos

- Oral: 40 a 450 g. Doses maiores podem ser usadas, caso necessário.
- Retal: 150 a 750 g. Doses maiores podem ser utilizadas.

Nota: Via e dose são dependentes do procedimento realizado. A via retal pode produzir alterações eletrocardiográficas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9, 28}

- Não é absorvido, portanto não sofre biotransformação.
- Eliminação: 100% fecal.

Efeitos Adversos ^{1, 3, 4, 9, 28}

- Obstipação, diarreia, cólica abdominal, flatulência, obstrução e sangramento gastrintestinais, apendicite.
- Perfuração intestinal e peritonite, aderências e granulomas.
- Fibrilação ventricular, bradicardia e assistolia.
- Pneumonite química ou formação de granuloma pulmonar, quando há broncoaspiração acidental.
- **Observação:** Os insumos empregados nas formulações do sulfato de bário podem causar reações de hipersensibilidade.

Orientações ao paciente ^{1, 4, 9}

- Orientar para aumentar a ingestão hídrica após o procedimento para prevenir obstipação.
- 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.
- Agitar o frasco por 30 segundos antes do uso.

Aspectos farmacêuticos ²⁸

- 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).

SULFATO DE BLEOMICINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: Item 6.1.4

Apresentação

- Pó para solução injetável 15 U (unidades USP).

Indicações¹⁻⁴

- Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, nasofaringe, colo do útero, pênis e vulva.
- Carcinoma testicular.
- Derrame pleural neoplásico.
- Doença de Hodgkin (adjuvante para cirurgia e radioterapia em tratamento paliativo).
- Sarcoma de Kaposi relacionado a Aids.

Contraindicações^{3, 4}

- Doença pulmonar grave.
- Hipersensibilidade ou reação idiossincrática a bleomicina.

Precauções^{1-4, 32}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos, fumantes e pacientes submetidos a radioterapia prévia (maior risco de fibrose pulmonar).
 - pacientes com linfoma (em 1% destes, pode ocorrer reação idiossincrática após primeira ou segunda dose, caracterizada por hipotensão, confusão mental, febre, dores e dispneia; administrar uma dose teste de 1 U ou 2 U, ou menos, 2 a 4 horas antes de iniciar o tratamento).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Doses totais acima de 400 U podem causar transtorno respiratório 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.
- A bleomicina apresenta potencial carcinogênico.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{3, 4, 9}

Adultos

Carcinoma de células escamosas

- 10 a 20 U/m² (0,25 a 0,5 U/kg), por via intravenosa ou intramuscular ou subcutânea, de 1 a 2 vezes por semana.

Carcinoma testicular

- 30 U/dia, por via intravenosa, nos dias 2, 9 e 16, em combinação com 100 mg/m² de etoposídeo e 20 mg/m² de cisplatina, ambos por via intravenosa, nos dias de 1 a 5. Repetir o ciclo a cada 3 semanas.

Derrame pleural neoplásico

- 60 U, em dose única, por bolo intrapleural.

Doença de Hodgkin (adjuvante para cirurgia e radioterapia em tratamento paliativo)

- 25 mg/m² de doxorubicina, 10 U/m² de bleomicina, 6 mg/m² de vimblastina e 350 a 375 mg/m² de dacarbazina, todas por via intravenosa, nos dias 1 e 15. Repetir o ciclo a cada 4 semanas. ou
- 6 mg/m² de mecloretamina e 1,4 mg/m² (até 2 mg) de vincristina, ambos por via intravenosa, no dia 1; procarbazona 100 mg/m², por via oral nos dias de 1 a 7; prednisona 40 mg/m², por via oral, dos dias 1 a 14; doxorubicina 35 mg/m², bleomicina 10 U/m² e vimblastina 6 mg/m², todas por via intravenosa, no dia 8. Repetir o ciclo a cada 4 semanas.

- O uso combinado dos dois regimes acima pode ser feito de maneira alternada mensalmente.

Sarcoma de Kaposi (ralacionado a 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 500-1000 mm³; 2 U para 1000-2000 mm³; 2,5 U para 2000-3000 mm³; 3 U para 3000-4000 mm³; 3,5 U para 4000-5000 mm³ e 4 U para volumes acima de 5000 mm³. Lidocaína a 1% com vasoconstritor deve ser aplicada em torno do local.

Nota: A administração intravenosa de bleomicina deve ser feita durante 10 minutos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Pico de concentração sérica: 60 minutos (intramuscular).
- Metabolismo: parede intestinal, fígado, sangue, rins, pele e pulmões.
- Excreção: renal (50% na forma inalterada).
- Meia-vida de eliminação: 1 a 9 horas (intravenosa), 4 horas (subcutânea), 2 a 30 horas (insuficiência renal).

Efeitos adversos ^{1-4, 32}

- Alopecia (1% a 10%), perda das unhas, hiperqueratose palmar e plantar (50%), eritema (50%), erupções cutânea (8%), estrias, vesiculação, hiperpigmentação (50%), dor a palpação no local da administração intramuscular e subcutânea.
- Tremor, confusão mental, febre (25% a 50%).
- Náusea, vômitos, estomatite, anorexia, mucosite (30%).
- Hipotensão, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, síndrome de Raynaud.
- Mielossupressão (raro).
- Hepatotoxicidade.
- Nefrotoxicidade.
- Tosse, dispneia, sibilos, pneumonite (10%), fibrose pulmonar (5% a 10%), hipóxia e morte (1%).
- Reações anafiláticas.

Interações de medicamentos ³

- Fenitoína: pode ter efetividade diminuída pela bleomicina. Se o uso concomitante for necessário, monitorar concentrações plasmáticas de fenitoína e considerar aumento de dose durante a quimioterapia.
- Vacina de rotavírus humano: aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações ao paciente ^{1-3, 9}

- Orientar para evitar uso de tabaco ou álcool, sob risco de desenvolvimento de fibrose pulmonar.
- Alertar para notificar qualquer sinal de problemas respiratórios, como tosse ou falta de ar.
- Utilizar contracepção efetiva durante o tratamento, homens e mulheres.
- Alertar para evitar vacinas (vacinas) durante o uso de bleomicina.
- Em caso de esquecimento de alguma dose contatar o médico.

Aspectos farmacêuticos ¹⁻⁴

- 1 U (Unidade USP) corresponde a 1000 UI (Unidades Internacionais).
- Cada mg de bleomicina corresponde de 1,5 a 2 U.
- Estocar o produto sob refrigeração (2 a 8 °C) e ao abrigo da luz.

- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Solução reconstituída permanece estável por 24 horas.
- 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 a 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 a 100 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- 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%.
- Soluções não utilizadas em 24 horas devem ser descartadas.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

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.

SULFATO DE ESTREPTOMICINA

Simone Sena Farina e Fernando de Sá Del Fiol

Na Renome 2010: item 5.2.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações ⁴⁸

- Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina ou a isoniazida

Contraindicações ¹⁻³

- Hipersensibilidade à estreptomicina e aos aminoglicosídeos.
- Distúrbios auditivos.
- Miastenia grave.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez: D (ver Apêndice A).

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - distúrbio vestibular.
 - associação com anestesia ou relaxantes musculares periféricos (aumenta o risco de bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória).
 - pacientes muito jovens, idosos e com desidratação (são mais predispostos à toxicidade da estreptomicina).
 - crianças (evitar o uso pois a injeção provoca dor).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - hemodiálise (requer suplementação de dose após a hemodiálise).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Evitar uso concomitante de fármacos neurotóxicos, ototóxicos ou nefrotóxicos.

Esquemas de administração ^{3, 48}

Crianças e Adultos

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a rifampicina

- 20 a 35 kg: 500 mg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, pirazinamida e cloridrato de etambutol, seguido de 10 meses de isoniazida e cloridrato de etambutol.
- 36 a 50 kg: 500 mg a 1.000 mg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, pirazinamida e cloridrato de etambutol, seguido de 10 meses de isoniazida e cloridrato de etambutol.
- Acima de 50 kg: 1.000 mg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a isoniazida, pirazinamida e cloridrato de etambutol, seguido de mais 10 meses de isoniazida e cloridrato de etambutol.

Tratamento de tuberculose quando há intolerância a isoniazida

- 20 a 35 kg: 500 mg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, pirazinamida e cloridrato de etambutol, seguido de 4 meses de rifampicina e cloridrato de etambutol.
- 36 a 50 kg: 500 mg a 1.000 mg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, pirazinamida e cloridrato de etambutol, seguido de 4 meses de rifampicina e cloridrato de etambutol.
- Acima de 50 kg: 1.000 mg, por via intramuscular profunda, a cada 24 horas, durante 2 meses, combinada a rifampicina, pirazinamida e cloridrato de etambutol, seguido de 4 meses de rifampicina e cloridrato de etambutol.

Notas:

- O pó deve ser reconstituído em água estéril para injeção, com concentração final de 200 a 400 mg/mL.
- Em casos especiais, com dificuldades de aceitação de medicamento injetável ou para facilitar o uso supervisionado na unidade de saúde, o esquema pode ser alterado para aplicações de 2ª a 6ª feira, durante dois meses, e duas vezes por semana, durante mais 4 meses.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Pico de concentração sérica: 1 hora.
- Meia-vida de eliminação: 2,5 horas.
- Excreção: urina (29% a 89%) e bile (provavelmente 1%).
- É removido por hemodiálise.

Efeitos adversos ¹⁻⁴

- Aracnoidite, encefalopatia, bloqueio neuromuscular (se uso concomitante com anestésicos e relaxantes musculares), neurite periférica.
- Alteração do nervo óptico, ototoxicidade.
- Nefrotoxicidade.
- Paralisia do trato respiratório (se uso concomitante com anestésicos e relaxantes musculares).
- Eosinofilia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
- Parestesia facial, febre.
- Náusea, vômito.
- Dor e abscesso no lugar da injeção.
- Reações de hipersensibilidade.

Interações de medicamentos ³

- Ácido etacrínico, bumetanida: aumento do risco de ototoxicidade. Evitar uso concomitante, especialmente em pacientes com insuficiência renal, comprometimento do ouvido interno e que recebem altas doses. Se uso concomitante for necessário, monitorar função renal e auditiva.
- Bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes: aumento do risco de bloqueio neuromuscular, podendo provocar depressão respiratória. Evitar

uso concomitante; monitorar condições clínicas do paciente, especialmente respiratória e oxigenação.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para o uso durante todo o tempo prescrito, mesmo que haja melhora dos sintomas com as primeiras doses
- Alertar para notificar imediatamente, ao perceber qualquer sinal de efeito adverso, principalmente renal e auditivo.
- Orientar o paciente quanto ao uso concomitante de relaxantes musculares, pois pode ocorrer bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter sob refrigeração entre 2 e 8 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Diluir em água estéril para injeção ou solução de cloreto de sódio a 0,9%.
- Após diluição, a solução injetável se mantém estável de 2 a 28 dias, protegida da luz e sob temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C.

ATENÇÃO: como sinonímia para estreptomicina (nome correspondente a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura S, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

SULFATO DE GENTAMICINA

Maria Inês de Toledo e Simone Sena Farina

Na Rename 2010: itens 5.1.4 e 21.2

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 (preferentemente infecções ginecológicas, abdominais, pielonefrite aguda, pneumonia, e infecções por *Pseudomonas aeruginosa*).
- Infecções oftálmicas por bactérias sensíveis à gentamicina.

Contraindicações ^{1, 3, 4}

- Hipersensibilidade a gentamicina ou outros aminoglicosídeos.
- Miastenia grave.
- Doença de Parkinson.

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - neonatos, crianças (meia-vida aumentada) e idosos (diminuição de função renal). Ajustar a dose e monitorar concentração plasmática, função renal e auditiva.
 - obesos e pacientes com insuficiência renal (ver Apêndice D). Ajustar a dose e monitorar concentração plasmática.
 - pacientes com fraqueza muscular, desidratados.
- Evitar o uso prolongado.
- Evitar uso concomitante com outros fármacos ototóxicos ou nefrotóxicos.
- Evitar uso concomitante com anestésicos e bloqueadores da junção neuromuscular.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻³

Criança

Infecções hospitalares graves

- Neonatos até 2 semanas: 3 mg/kg, por via intramuscular, por via intravenosa lenta durante pelo menos 3 minutos ou infusão intravenosa, a cada 12 horas.
- De 2 semanas a 12 anos: 2 mg/kg, por via intramuscular, por via intravenosa lenta durante pelo menos 3 minutos ou infusão intravenosa, a cada 8 horas.

Infecções oftálmicas

- 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.

Adultos

Infecções hospitalares graves

- 3 a 5 mg/kg, por via intramuscular, por via intravenosa lenta durante pelo menos 3 minutos ou infusão intravenosa, a cada 24 horas ou dividido a cada 8 horas, durante 7 a 10 dias.

Infecções oftálmicas

- 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 ³

- Concentração terapêutica em infecções bacterianas: 4 a 8 microgramas/mL.
- Pico sérico: 0,5 a 1,5 horas (intramuscular),
- 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, 2, 3, 4}

- Ototoxicidade vestibular e coclear (3% a 5%), perda auditiva (0,5%, às vezes irreversível) e/ou dificuldade de equilíbrio, zumbidos.
- Náuseas, vômitos, estomatites.
- Nefrotoxicidade (2% a 25%)
- Bloqueio neuromuscular, paralisia muscular aguda e apneia em pacientes submetidos a medicamentos anestésicos e bloqueadores neuromusculares periféricos, fraqueza.
- Erupções cutâneas.
- Colite associada ao uso de antibiótico, hipomagnesemia na terapia prolongada.
- Eosinofilia.

Interações de medicamentos ³

- Ácido etacrínico: pode resultar em ototoxicidade. Monitorar periodicamente a função auditiva de pacientes com insuficiência renal ou recebendo altas doses de um dos fármacos envolvidos nesta interferência.
- Bloqueadores neuromusculares despolarizantes: pode resultar em aumento ou prolongamento do bloqueio neuromuscular acarretando depressão respiratória e paralisia. Evitar o uso concomitante, mas se o mesmo for necessário, monitorar rigorosamente a função respiratória.
- Furosemida: pode aumentar a toxicidade da gentamicina (nefro e ototoxicidade). Testar periodicamente a função auditiva de pacientes com insuficiência renal ou recebendo altas doses de um dos fármacos. Se possível, também monitorar concentrações plasmáticas de gentamicina.

- Indometacina: pode aumentar a toxicidade da gentamicina (nefro e ototoxicidade). Se possível, monitorar concentrações plasmáticas de gentamicina.
- Metoxiflurano: pode resultar em insuficiência renal. Monitorar a função renal e ajustar a dose do aminoglicosídeo conforme a resposta clínica.
- Poligelina: aumenta o risco de insuficiência renal. Monitorar função renal durante infusão da solução de poligelina.

Orientação ao paciente ³

- O uso deste medicamento durante a gravidez pode prejudicar o feto. Usar uma forma eficaz de controle de natalidade para não engravidar. Se suspeitar de gravidez durante o uso do medicamento, informe o seu médico imediatamente.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Manter à temperatura de 2 a 30 °C.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Compatível com: água para injeção, glicose 5%, manitol 20%, Ringer + lactato e solução salina.
- Incompatível com: penicilinas (ampicilina, benzilpenicilina, carbenicilina, ticarcilina), cefalosporinas (cefazolina, cefepima, cefamandol), ácido clavulânico, solução lipídica 10% e bicarbonato de sódio. Devido ao alto potencial de incompatibilidade da gentamicina não se deve misturar em seringa, solução de infusão ou usar a mesma via intravenosa para administrar outros fármacos.

SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA

César Augusto Braum

Na Rename 2010: item 3.3

Apresentação

- Comprimidos de 400 mg.

Indicações ^{2-4, 8, 14}

- Artrite reumatoide.
- Lúpus eritematoso.

Contraindicações ^{2, 8, 14}

- Alterações na retina ou no campo visual.
- Hipersensibilidade ao fármaco.
- Distúrbios neutropênicos.

Precauções ^{2-4, 8, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase.
 - psoríase ou porfíria.
 - uso concomitante com fármacos com tendência a causar dermatite ou reações dermatológicas.
 - doença gastrointestinal grave.
 - doenças neurológicas (especialmente, histórico de epilepsia).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Exames oftálmicos devem ser realizados antes do início e, periodicamente, durante o tratamento.
- Categoria de risco na gravidez (ADEC): D.

Esquemas de administração ^{2-4, 8, 14}

Adolescentes e Adultos

Artrite reumatoide

- Dose inicial 400 a 600 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 a 12 semanas. Caso não haja melhora após 6 meses, suspender a terapia. Os efeitos adversos podem requerer uma redução temporária de dose. Após, 5 a 10 dias a dose pode ser aumentada gradualmente até resposta satisfatória.
- Dose de manutenção 200 a 400 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Lúpus eritematoso

- Dose inicial 400 mg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas, até remissão.
- Dose de manutenção 200 a 400 mg, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{2, 4, 8, 14}

- A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 74%.
- Pico de concentração plasmática: 3,6 horas.
- Meia-vida de eliminação: 32 a 50 dias.
- Metabolismo: hepático (metabólitos ativos).
- Excreção: renal (16% a 25% em forma inalterada), podendo ser aumentada com acidificação da urina.

Efeitos adversos ⁴⁻⁶

- Distúrbios cardíacos (raro).
- Pigmentação de pele e mucosas, alopecia, erupções cutâneas, prurido, pacientes com psoríase podem apresentar piora do quadro, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.
- Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, cólicas abdominais.
- Agranulocitose, neutropenia ou trombocitopenia (raro), anemia aplástica.
- Danos hepáticos.
- Miopatias, fraqueza e atrofia muscular.
- Cefaleia, tontura, irritabilidade, nervosismo, ataxia, convulsões.
- Retinopatia, visão borrada, alteração das cores, distúrbios de acomodação da visão, queratinopatia.
- Ototoxicidade (raro).
- Broncoespasmo e parada respiratória.

Interações de medicamentos ^{3, 4, 8}

- Metoprolol: uso concomitante com hidroxicloroquina pode aumentar os níveis plasmáticos do metoprolol. Monitorar reações adversas relacionadas à toxicidade do metoprolol, como bradicardia.
- Digoxina: uso concomitante com hidroxicloroquina pode aumentar os níveis séricos de digoxina. Monitorar sinais relacionados à toxicidade da digoxina.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 8, 14}

- Orientar para ingerir o medicamento durante as refeições ou com leite para minimizar irritação gastrointestinal.
- 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.
- Orientar para tomar o medicamento o quanto antes caso ocorra esquecimento. Não tomar caso esteja próximo do horário da próxima dose. Não tomar dobradas doses.
- Orientar para não usar bebidas alcoólicas devido a irritação gástrica.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 8}

- Manter à temperatura ambiente, entre 15 e 30 °C, em local fechado, ao abrigo de umidade e luz.
- 100 mg de sulfato de hidroxiclороquina correspondem a 77,5 mg de hidroxiclороquina base.
- As doses são expressas em sulfato de hidroxiclороquina.

SULFATO DE MAGNÉSIO

Larissa Niro

Na Rename 2010: itens 9, 10.3, 13.1 e 16.5**Apresentações**

- Pó para solução oral 5 a 30 g
- Solução injetável 50% (4,05 mEq Mg⁺⁺/mL).
- Solução injetável 10% (0,81 mEq Mg⁺⁺/mL).

Indicações ^{1-4, 9, 12, 14}

- Obstipação intestinal (solução oral).
- Prevenção de convulsões recorrentes em eclampsia.
- Prevenção de desenvolvimento de eclampsia em mulheres com pré-eclampsia grave.
- Tratamento e profilaxia da hipomagnesemia.
- Edema cerebral.
- Intoxicação por bário.

Contraindicações ^{2, 5}

- Bloqueio cardíaco e miocardiopatias (administração parenteral).
- Condições gastrintestinais agudas (administração oral).

Precauções ^{1-4, 9, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - coma hepático associado à insuficiência renal (evitar uso do sulfato de magnésio).
 - soluções contendo sais de alumínio (uso em neonatos prematuros ou uso prolongado em pacientes com insuficiência renal podem produzir intoxicação por alumínio).
 - pacientes com obstrução intestinal, colostomizados ou ileostomizados (não utilizar por via oral).
 - miastenia grave.
 - controle de hipomagnesemia (administrar inicialmente por dispositivo de infusão controlada e monitorar para sinais de toxicidade pelo magnésio; preferir infusão intravenosa pois injeção intramuscular produz dor local).
 - hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
 - eclampsia (reservar o uso para convulsões graves que necessitem de controle imediato; usar via intravenosa).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): A (ver Apêndice A).
- Monitorar pressão arterial, frequência respiratória, quantidade de urina excretada e sinais de dose(s) excessiva(s) (perda dos reflexos patelares, fraqueza, náuseas, sensação de calor, rubor, afogamento, visão duplicada e fala incompreensível).

Esquema de administração ^{1-3, 9, 14}**Crianças****Hipomagnesemia**

- Neonatos: 25 a 50 mg/kg de sulfato de magnésio a 50%, por via intravenosa, a cada 8 a 12 horas.

- Lactentes (manutenção de magnésio): 0,25 a 1,25 g (2 a 10 mEq)/dia, de sulfato de magnésio a 10%, adicionados à terapia de nutrição parenteral.
- Crianças: 25 a 50 mg/kg de sulfato de magnésio a 50%, por via intravenosa, a cada 4 a 6 horas ou 100 a 200 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas. Dose máxima diária: 2 g.

Nota: 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%; infundir não mais que 1 g/minuto.

Adultos

Obstipação intestinal

- 5 a 10 g, em um copo de água, preferivelmente antes do café da manhã. Dose máxima diária: 40 g (320 mEq [160 mmol] de magnésio).

Pré-eclâmpsia

- Dose inicial 4 g de sulfato de magnésio a 50%, por via intravenosa por 5 a 15 minutos, seguido de infusão intravenosa, na velocidade de 1 g/hora, administrada durante 24 horas, ou
- 5 g de sulfato de magnésio a 50%, por via intramuscular profunda, em cada glúteo, seguido de 5 g, por via intramuscular profunda, a cada 4 horas, em nádegas alternadas, durante 24 horas.
- Na ocorrência de convulsões, administrar 2 g de sulfato de magnésio a 50%, por injeção intravenosa.

Eclâmpsia

- Dose inicial 4 g de sulfato de magnésio a 50%, por via intravenosa por 5 a 15 minutos, seguido de infusão intravenosa, na velocidade de 1g/hora, administrada durante 24 horas depois da última convulsão ou,
- 5 g de sulfato de magnésio a 50%, por via intramuscular profunda, em cada glúteo; seguido 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 de sulfato de magnésio a 50% (4 g se o peso corporal for superior a 70 kg).

Hipomagnesemia

- Moderada: 1g de sulfato de magnésio a 10%, por via intramuscular profunda, alternando o local da aplicação, a cada 6 horas em 24 horas.

Grave:

- 5 g de sulfato de magnésio a 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 de sulfato de magnésio a 50%, por injeção intramuscular profunda, alternando o lugar de aplicação, a cada 4 horas.
- Para manutenção de níveis séricos de magnésio em terapia de nutrição parenteral: 1 a 3 g de sulfato de magnésio a 50% (8 a 24 mEq ou até 12 mmol/dia) devem ser adicionados às soluções administradas diariamente.

Intoxicação por bário

- 1 a 2 g de sulfato de magnésio a 50%, por via intravenosa.

Edema Cerebral

- 2,5 g de sulfato de magnésio a 10%, por via intravenosa.

Nota: Em alguns pacientes pode ser necessária dose de até 6 g/dia, como em paciente com síndrome do intestino curto. 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. Para injeção intramuscular, misturar a solução de sulfato de magnésio a 50% com 1 mL de solução de lidocaína a 2% sem vasoconstritor.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 14}

- Biodisponibilidade oral: 33%.

- Duração de atividade anticonvulsivante: 3-4 horas, por via intramuscular; 30 minutos por via intravenosa.
- Distribuição: ossos (50 a 60%), fluido extracelular (1 a 2%).
- Excreção: preponderantemente renal, proporcional às concentrações plasmáticas e à filtração glomerular.
- Dialisável.

Efeitos adversos ^{1-4, 14}

- Hipermagnesemia: náuseas, vômitos, irritação gástrica, sede, cólicas intestinais, diarreia se administrado por via oral, hiperemia 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 de medicamentos ^{3, 4, 14}

- Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.): A administração concomitante por via oral pode resultar no aumento do risco de hipopotassemia. Evitar o uso concomitante.
- Bifosfonatos: a administração concomitante por via oral pode reduzir a absorção dos bifosfonatos. Espaçar os horários de administração dos fármacos.
- Bloqueadores de canais de cálcio (como nifedipino): pode resultar em hipotensão quando o sulfato de magnésio é administrado por via parenteral. Monitorar a pressão arterial quando introduzir ou descontinuar a terapia conjunta com bloqueadores de canais de cálcio.
- Bloqueadores neuromusculares: pode resultar no aumento do bloqueio neuromuscular quando o sulfato de magnésio é administrado por via parenteral. Ajustar a dose dos bloqueadores neuromusculares quando o magnésio for dado em altas doses na toxemia gravídica.
- Labetalol: risco aumentado de bradicardia e redução do débito cardíaco. Monitorar função cardíaca.
- Tetraciclina: a administração concomitante por via oral pode reduzir a absorção das tetraciclina.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 14}

- 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.
- Perguntar ao médico ou farmacêutico, antes de usar algum medicamento, vitaminas e produtos herbáceos. Avisar ao médico quando for usar antibióticos ou bebidas alcoólicas.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4, 14}

- Armazenar a solução injetável de sulfato de magnésio heptaidratado a temperatura entre 15 a 30 °C. Proteger da luz e evitar 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 são equivalentes a aproximadamente 1 g de magnésio.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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.

cio, 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 frequentemente 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.
- Deve-se ter cuidado extremo na administração parenteral do sulfato de magnésio a fim de evitar concentrações séricas tóxicas. Os pacientes geriátricos requerem frequentemente doses mais baixas devido à função renal ser reduzida.

SULFATO DE MORFINA

Aline Lins Camargo

Na Rename 2010: itens 1.1.3 e 2.2

Apresentações

- Cápsula de liberação prolongada 60 mg
- Comprimido 30 mg
- Solução injetável 1 mg/mL
- Solução injetável 10 mg/mL
- Solução oral 10 mg/mL

Indicações ^{1-4, 8, 17, 87}

- Dor moderada a grave, aguda e crônica.
- Dor de enfarte do miocárdio e de edema pulmonar agudo.
- Adjuvante de anestesia geral.
- Analgesia pós-operatória.

Contraindicações ^{1-4, 8, 17, 87}

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

Precauções ^{1-4, 6, 17, 87}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos e enfraquecidos (reduzir doses)
 - crianças com menos de 3 meses de idade (são mais Suscetíveis à depressão do SNC).
 - uso prolongado (leva à dependência física, ocorrendo sintomas graves de abstinência se o uso for interrompido abruptamente).
 - asma ou reserva respiratória diminuída
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - pós-operatório (monitorar os pacientes para alívio da dor e para efeitos adversos, especialmente depressão respiratória)
- A dose e os intervalos de administração devem ser individualizados de acordo com a gravidade da dor e a resposta do paciente.

- Em crianças, idade e peso também devem ser considerados para seleção de dose.
- 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 ou D (se utilizado por períodos prolongados ou em doses elevadas) (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 2, 4, 17, 20, 124}

Crianças

Dor aguda

Via oral

- 1 a 12 meses: 80 a 200 microgramas/kg, a cada 4 horas.
- 1 a 2 anos: 200 a 400 microgramas/kg, a cada 4 horas
- 2 a 12 anos: 200 a 500 microgramas/kg (máximo 20 mg), a cada 4 horas.
- 12 a 18 anos: 5 a 20 mg, a cada 4 horas

Vias subcutânea ou intramuscular

- Neonatos: 100 microgramas/kg, a cada 6 horas.
- 1 a 6 meses: 100 a 200 microgramas/kg, a cada 6 horas.
- 6 meses a 2 anos: 100 a 200 microgramas/kg, a cada 4 horas.
- 2 a 12 anos de idade: 200 microgramas/kg, a cada 4 horas.
- 12 a 18 anos: 2,5 a 10 mg, a cada 4 horas.

Via intravenosa lenta

- Neonatos: 25 a 100 microgramas/kg, por via intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua à velocidade de 5 a 40 microgramas/kg/hora
- 1 a 6 meses: 100 a 200 microgramas/kg, por via intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua, à velocidade de 10 a 30 microgramas/kg/hora
- 6 meses a 12 anos: 100 a 200 microgramas/kg, por via intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua à velocidade de 20 a 30 microgramas/kg/hora
- 12 a 18 anos: 2,5 a 10 mg por via intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua à velocidade de 20-30 microgramas/kg/hora

Adjuvante em anestesia geral

- 150 microgramas/kg, por via intramuscular, 60 a 90 minutos antes da cirurgia.
- 100 microgramas/kg, por via intravenosa, a cada 40 a 60 minutos, durante o procedimento cirúrgico.
- 100 a 200 microgramas/kg (máximo de 10 mg), por via intramuscular, a cada 4 horas, após procedimento cirúrgico.

Nota: A injeção intravenosa deve ser administrada por pelo menos 5 minutos.

Adultos

Dor aguda

- 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 a 5 mg, por via intravenosa lenta, a cada 4 horas, ou
- 0,8 a 10 mg/hora, por infusão intravenosa, podendo chegar a 80 mg/hora.

Adjuvante em anestesia geral

- 150 a 200 microgramas/kg (máximo 10 mg), por via subcutânea ou intramuscular, 60 a 90 minutos antes da cirurgia.
- 100 microgramas/kg, por via intravenosa, a cada 40 a 60 minutos, durante o procedimento cirúrgico.
- 150 a 300 microgramas/kg (máximo de 10 mg), por via intramuscular, a cada 4 horas, após procedimento cirúrgico, ou

- 8 a 10 mg, por infusão intravenosa, em 30 minutos, seguido de 2 a 2,5 mg/hora.

Enfarte do miocárdio (dor)

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

Dor crônica

- 5 a 20 mg, por vias oral, subcutânea ou intramuscular, a cada 4 horas; dose pode ser aumentada de acordo com a necessidade.

Edema agudo de pulmão (dor)

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

Nota: 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 diária dessa apresentação é de 1.600 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 8, 17, 87}

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: 4 a 5 horas.
- oral (liberação imediata): 4 horas
- Metabolismo: hepático.
- Meia-vida de eliminação: 1,5 a 4,5 horas.
- Excreção: renal e fecal.

Efeitos adversos ^{1-3, 17}

- Edema periférico (5% a 10%); prurido (acima de 80%); exantema (5% a 10%); sudorese (5% a 10%).
- Dor abdominal (5% a 10%); obstipação (acima de 10%); diarreia (5% a 10%); perda de apetite (5% a 10%); náusea e vômito (7% a 70%); xerostomia (5% a 10%)
- Testes da função hepática anormais (acima de 5%).
- Lombalgia (5% a 10%); astenia (5% a 10%); tontura (6%); sonolência (acima de 10%); cefaleia (acima de 10%); insônia (5% a 10%); parestesias (5% a 10%) ambliopia (acima de 5%); miose; ansiedade (6%); depressão (5% a 10%).
- Retenção urinária (15% a 70%).
- Febre (5% a 10%).
- Soluços (acima de 5%).
- Rigidez muscular.

Graves:

- Parada cardíaca, bradicardia, taquicardia, palpitação, hipotensão ortostática (acima de 5%).
- Confusão; alucinações; choque; síncope (acima de 5%).
- Anafilaxia (rara).
- Aumento da pressão intracraniana.
- mioclônus.
- Dispneia (5% a 10%); depressão respiratória (intratecal: 4% a 7%; epidural: 0,25% a 0,4%).

Interações de medicamentos ^{3, 8, 19, 87}

- Agonistas/antagonistas de opioides (por exemplo, naloxona, buprenorfina, nalbupfina): pode resultar em sintomas de retirada dos opioides (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, lacrimejamento, rinorreia, ansiedade, inquietação, elevação da temperatura ou piloereção). Antagonistas de opioides devem ser administrados cautelosamente em pessoas com suspeita de dependência física de qualquer agonista de opioide. Caso sinais e sintomas de retirada ocorrerem, pacientes devem ser tratados pela reinstituição da terapia opioide, seguida de redução gradual da dose de opioide combinada com suporte sintomático.
- Barbituratos, benzodiazepínicos, 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.
- Ciclosporina: possível aumento do risco de anormalidades e mau funcionamento do sistema neurológico. Pacientes devem ser monitorados para desenvolvimento de complicações neurológicas como ansiedade, insônia, amnésia, confusão grave, etc.
- Cimetidina: pode resultar em toxicidade da morfina (depressão do SNC e respiratório). Monitorar pacientes para sinal de toxicidade de morfina. Ajuste de dose da morfina pode ser necessário.
- Esmolol: uso concomitante pode resultar em toxicidade do esmolol (bradicardia, hipotensão). Os efeitos adversos podem ser controlados com ajuste da velocidade de administração do esmolol.
- Inibidores da monoamina oxidase (MAO): pode resultar em hipotensão e aumento dos efeitos depressores do SNC e respiratório. Administração concomitante é contraindicada. Instituir intervalo de 14 dias entre os tratamentos.
- Ioimbina: pode resultar em aumento dos efeitos analgésicos e adversos da morfina. Monitorar cuidadosamente os pacientes.
- Naltrexona: pode resultar em sintomas de retirada dos opioides e decréscimo da efetividade do opioide. Administração concomitante é contraindicada. Pacientes devem estar sem usar opioides por no mínimo 7 a 10 dias, antes de iniciar tratamento com naltrexona.
- Rifampicina: possível perda da eficácia da morfina. Monitorar adequado controle da dor. Ajuste da dose de morfina pode ser necessário.
- Somatostatina: pode resultar em redução do efeito analgésico da morfina. Monitorar pacientes para aumento da resposta dolorosa. Terapia alternativa pode ser necessária.

Orientações aos pacientes ^{1-4, 20}

- 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 não parar de usar este medicamento abruptamente.
- 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 obstipação.

- 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.
- Alertar que é importante notificar imediatamente ao médico se apresentar os seguintes efeitos adversos: sintomas de reações alérgicas (prurido, inchaço na face ou mãos, inchaço ou formigamento na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade de respirar), confusão, diminuição na quantidade e frequência da urina, muita fraqueza, respiração fraca, batimentos cardíacos irregulares, sudorese, pele fria ou úmida, inchaço nas mãos, tornozelos ou pés.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 20}

- Comprimidos: armazenar sob temperatura entre 15 a 30 °C, em embalagem bem fechada.
- Solução oral: armazenar sob 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 sob temperatura ambiente controlada (15 a 30 °C), protegida de luz e umidade.
- Solução injetável: armazenar sob 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.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Concentração usual para infusão intravenosa contínua: 0,1 a 1 mg/mL, diluída com solução de glicose a 5%.
- Para administração intravenosa direta, diluir em 4 a 5 mL de água estéril e administrar lentamente (15 mg em 3 a 5 minutos).
- Para administração epidural e intratecal, utilizar soluções sem preservativos.

SULFATO DE SALBUTAMOL

Helena Lutécia Luna Coelho

Na Rename 2010: item 17.1

Apresentações:

- Aerossol 100 microgramas/dose
- Solução inalante 6 mg/mL (equivalente a 5 mg de salbutamol/mL)
- Solução injetável 0,5 mg/mL

Indicações ^{1-4, 9, 11}

- Tratamento de manutenção e da exacerbação aguda da asma.
- Profilaxia da asma induzida por exercícios.
- Tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Contraindicações ^{3, 9}

- Hipersensibilidade ao sulfato de salbutamol ou a qualquer componente da formulação.

Precauções ^{1, 3, 4, 11}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - transtornos convulsivos como epilepsia.
 - hipertireoidismo.
 - doenças cardiovasculares, insuficiência do miocárdio, arritmias, susceptibilidade a prolongação do intervalo QT e hipertensão.
 - asma grave (hipopotassemia pode ser potencializada por hipóxia ou pelo efeito de outros medicamentos anti-asmáticos; monitorar o potássio sérico e evitar a indução de hipopotassemia).

- diabetes melito (especialmente administração intravenosa; monitorar glicose sanguínea e risco de cetoacidose).
- cetoacidose pré-existente.
- ocorrência de broncoespasmo paradoxal (pode ser fatal; se ocorrer, interromper imediatamente o uso de salbutamol e utilizar tratamento alternativo).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{2, 3, 9}

Crianças

Tratamento de manutenção da asma

- Solução inalante (gotas):
 - 2,5 a 5 mg, por via inalatória em 3 mL de solução salina 0,9%, durante 5 a 15 minutos, até 4 vezes ao dia, se necessário. Dose máxima: 8 mg/dose.
- Aerossol
 - 1 a 2 inalações, por via oral, até 4 vezes ao dia.

Tratamento da exacerbação aguda da asma

- Solução inalante (gotas):
 - 0,15 mg/kg (dose mínima: 2,5 mg), por via inalatória em 3 mL de solução salina 0,9%, a cada 20 minutos até 3 doses, seguido de 0,15 a 0,3 mg/kg, por via inalatória em 3 mL de solução salina 0,9%, a cada 1 a 4 horas conforme necessário. Dose máxima: 10 mg/dose.
- Aerossol
 - 4 a 8 inalações, por via oral, a cada 20 minutos até 3 doses, seguido da mesma dose a cada 1 a 4 horas conforme necessário. Em criança abaixo de 4 anos administrar através de máscara.
- Solução injetável (para asma aguda grave):
 - 3 a 5 microgramas/kg, por via subcutânea ou intramuscular, a cada 12 horas

Profilaxia da asma induzida por exercícios

- Aerossol (maiores de 4 anos)
 - 2 inalações, por via oral, 15 a 30 minutos antes do exercício.

Adultos

Tratamento de manutenção da asma

- Solução inalante (gotas):
 - 2,5 a 5 mg, por via inalatória em 3 mL de solução salina 0,9%, durante 5 a 15 minutos, até 4 vezes ao dia, se necessário. Dose máxima: 8 mg/dose.
- Aerossol
 - 1 a 2 inalações, por via oral, até 4 vezes ao dia.

Tratamento da exacerbação aguda da asma

- Solução inalante (gotas):
 - 2,5 a 5 mg, por via inalatória em 3 mL de solução salina 0,9%, a cada 20 minutos até 3 doses, seguido de 2,5 a 10 mg, por via inalatória em 3 mL de solução salina 0,9%, a cada 1 a 4 horas conforme necessário. Dose máxima: 10 mg/dose.
- Aerossol
 - 4 a 8 inalações, por via oral, a cada 20 minutos até 4 horas, seguido da mesma dose a cada 1 a 4 horas conforme necessário.
- Solução injetável (para asma aguda grave):
 - 0,25 mg, por via intravenosa lenta, repetida se necessário
 - 0,5 mg, por via subcutânea ou intramuscular, a cada 4 horas, se necessário.

Profilaxia da asma induzida por exercícios

- Aerossol
 - 2 inalações, por via oral, 15 a 30 minutos antes do exercício.

Tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

- Solução inalante (gotas):
 - 5 mg, por via inalatória em 3 mL de solução salina 0,9%, durante 5 a 15 minutos, até 6 vezes ao dia.
- Aerossol
 - 1 a 2 inalações, por via oral, até 6 vezes ao dia.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Absorção: forma inalada: 25 minutos; forma nebulizada: 30 minutos.
- Biodisponibilidade: menor que 20%; forma inalada: 10 a 20% da dose atinge as vias aéreas inferiores. O restante é mantido no sistema de entrega (espaçador) ou é engolida e absorvida pelo intestino.
- Início da ação: 5 minutos após a inalação.
- Excreção: predominantemente renal.
- Meia-vida de eliminação: em torno de 5 horas.

Efeitos adversos ^{3, 4, 9}

- Taquiarritmias; anormalidades no ECG, fibrilação atrial, enfarte do miocárdio, angina.
- Hipopotassemia.
- Hipopotassemia.
- Tremor, nervosismo.
- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (raro).
- Edema pulmonar.

Interações de medicamentos ³

- Atomoxetina: o uso concomitante de atomoxetina e salbutamol pode resultar no aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.
- Betabloqueadores: o uso concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos e salbutamol pode resultar na redução da efetividade de ambos os fármacos.
- Inibidores da MAO (monoamina oxidase): o uso concomitante com o salbutamol pode resultar no aumento do risco de taquicardia, agitação e hipomania.

Orientações aos pacientes ^{3, 4, 9}

- Orientar quanto a utilização correta do aerossol e do espaçador.
- O aerossol (bombinha) deve ser agitado antes do uso e conectado ao espaçador quando da administração em crianças ou em adultos se o médico recomendar. Guardar o inalador à temperatura ambiente, evitando o calor excessivo ou a proximidade com fogo, sob risco de explosão. Não perfurar o inalador.
- Antes de usar o inalador, certifique-se que seu funcionamento está correto, ou seja, verifique se o aerossol está sendo dispersado, cuidado com os olhos durante esta operação. Semanalmente, o bocal do inalador e o espaçador devem ser bem lavados com detergente neutro e deixados para secar naturalmente.
- Quando o inalador for usado ocasionalmente, pode ser mantido sob refrigeração com o bocal bem fechado, e colocado à temperatura ambiente antes de usar.
- O uso do sulfato de salbutamol na forma de nebulização deve estar reservado ao uso hospitalar ou ambulatorial. Somente utilizar em casa, quando a nebulização puder ser realizada por pessoa capacitada, e com treinamento para diluição correta do medicamento, uso correto do nebulizador e com técnicas de higiene e limpeza adequadas da máquina e de seus acessórios.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 9}

- Armazenar o sulfato de salbutamol (aerossol sem clorofluorcarbono como propelente) à temperatura ambiente, entre 15 e 25 °C, longe da umidade. Não expor o inalador a altas temperaturas (aproximadamente 50 °C).

- Armazenar o sulfato de salbutamol (solução inalante gotas) à temperatura entre 2 e 25 °C e longe de luz direta.
- Na concentração de 200 microgramas/mL em solução salina 0,9%, o sulfato de salbutamol permanece estável por 7 dias sob temperatura ambiente e sobre refrigeração (situações em que nebulização contínua é necessário).
- Armazenar a solução injetável de sulfato de salbutamol à temperaturas ambiente, entre 15 e 30 °C, e protegida da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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 sob temperatura ambiente.

SULFATO DE VIMBLASTINA

Larissa Niro

Na Rename 2010: item 6.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 10 mg

Indicações ^{1-3, 9, 12, 17}

- 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 fungoide.
- Púrpura trombocitopênica idiopática (refratária).
- Tratamento paliativo de sarcoma de Kaposi.
- Tumor de células germinativas de ovário.
- Tumores trofoblásticos.

Contraindicações ^{1, 3, 17}

- Injeção intratecal.
- Hipersensibilidade a vimblastina ou a qualquer componente da formulação.
- Infecções bacterianas não-controladas.
- Supressão grave da medula óssea.
- Lactação (ver Apêndice B).

Precauções ^{1, 3, 9, 17}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - ocorrência de neurotoxicidade (ajustar a dose).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - disfunção pulmonar.
 - infiltração de células malignas na medula óssea.
 - insuficiência renal.
- Administrar somente por via intravenosa.
- Não utilizar em pacientes idosos e com caquexia, ou áreas ulceradas da pele.

- 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 de 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 administração ^{3, 17}

Crianças

Coriocarcinoma, não responsivo a outros agentes quimioterápicos

- 3 mg/m², por via intravenosa, em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Doença de Hodgkin (estádios III e IV)

- 6 mg/m², por via intravenosa, em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Histiocitose das células de Langerhans

- 6,5 mg/m², por via intravenosa, como monoterapia.

Adultos

Carcinoma de mama, coriocarcinoma, doença de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, histiocitose das células de Langerhans; micose fungoide, carcinoma testicular, linfoma 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, durante 6 semanas; intervalo de 2 semanas; repetir o ciclo ou até a 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/m² (diluir em 500 a 2.000 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9%), por infusão intravenosa durante 6 a 8 horas; alternar com vincristina.

Tumor de células germinativas de ovário

- Regime PVB: cisplatina 20 mg/m²/dia, por via intravenosa, durante 5 dias; vimblastina 9 a 12 mg/m²/dia, por injeção intravenosa em bolo no dia 1; bleomicina 20 a 30 UI/m²/dia, por via intravenosa, uma vez por semana. Repetir a cada 3 semanas, por 3 a 4 ciclos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 9, 17}

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: biliar e renal (20%).

- Meia-vida de eliminação: 20 horas. Meia-vida: seguindo administração intravenosa rápida: fase inicial: 3.7 minutos; fase intermediária: 1.6 horas; fase terminal: 24.8 horas.
- Não atravessa a barreira hematoencefálica em quantidades significativas.

Efeitos adversos ^{1-3, 17}

- Irritante aos tecidos, alopecia (>10%).
- Leucopenia (frequente), trombocitopenia e mielossupressão.
- Obstipação, náusea, vômito (moderado).
- Diminuição de sensibilidade e neuropatia periférica.
- Hipertensão (frequente).
- Hiperuricemia.
- Neurotoxicidade (raro).
- Azoospermia.
- Dor óssea, mandíbula, tumor nos tecidos.
- Mal-estar.

Interações de medicamentos ³

- Itraconazol: pode aumentar o risco de neurotoxicidade e íleo paralítico. Se o uso concomitante for necessário, monitorar para desenvolvimento de neurotoxicidade, incluindo parestesias, fraqueza muscular e íleo paralítico. Ajustar a dose de vimblastina.
- Lopinavir/ritonavir: pode resultar em grave toxicidade pela vimblastina. Usar com cautela; monitorar para efeitos adversos hematológicos e gastrintestinais. Considerar a descontinuação de lopinavir/ritonavir ou a substituição do antirretroviral na presença de sinais de toxicidade pela vimblastina.
- Quinupristina/dalfopristina: pode aumentar o risco de toxicidade pela vimblastina. Se o uso concomitante for necessário, considerar o ajuste da dose de vimblastina ou sua retirada temporária.
- Ritonavir: pode resultar em grave toxicidade pela vimblastina. Se o uso concomitante for necessário, considerar o ajuste da dose de vimblastina e monitorar para sinais de toxicidade a este fármaco.
- Tolterodina: pode ter sua biodisponibilidade aumentada pela vimblastina em indivíduos com déficit de atividade de CYP2D6. Reduzir a dose de tolterodina, se cetoconazol também estiver sendo utilizado concomitantemente a vimblastina e tolterodina.
- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Voriconazol: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de vimblastina. Se o uso concomitante for necessário, considerar o ajuste da dose de vimblastina.

Orientações aos pacientes ⁹

- Orientar para aumentar a ingestão líquida durante até 2 dias após a administração de vimblastina.
- Orientar para controlar a obstipação com aumento da ingestão de fibras, vegetais, 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.
- Orientar para não interromper o medicamento apesar de náuseas, vômitos.
- Avisar o médico imediatamente se ocorrer sangramento ou lesão anormal.
- Orientar para ter cautela com objetos cortantes.

- Orientar para não tocar os olhos ou o interior do nariz ao menos que esteja com as mãos lavadas.
- Utilizar contracepção efetiva durante o tratamento, homens e mulheres.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 9, 17}

- Armazenar os frascos sob refrigeração (2 e 8 °C). Proteger da luz.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir vimblastina 10 mg com 10 mL de solução injetável de cloreto de sódio 0,9% (com ou sem conservante: álcool benzílico) para concentração final de 1 mg/mL. A solução com conservante 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 (100 a 250 mL).
- Não administrar por períodos prolongados (30 a 60 minutos ou mais).
- Incompatível com: anfotericina B, pantoprazol, lansoprazol, cefipima, furosemida.
- A estabilidade é variável quando misturada com cloridrato de doxorubicina e heparina sódica.
- Não injetar em uma extremidade na qual a circulação é danificada ou potencialmente danificada por condições como neoplasma, flebite ou varicose.
- Se ocorrer contaminação acidental, os olhos devem ser imediatamente lavados com água para prevenir irritação e possível ulceração da córnea.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

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 VINCRISTINA

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: item 6.1.3

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 mg.

Indicações ¹⁻⁴

- Leucemia linfoblástica aguda.
- Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin.
- Rabdomyossarcoma.
- Nefroblastoma
- Neuroblastoma.
- Câncer de pequenas células de pulmão.
- Linfoma das células do manto.
- Micose fungoide

Contraindicações ^{3, 4, 9}

- Hipersensibilidade à vincristina ou a outros alcaloides da vinca.
- Administração intratecal.
- Síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

Precauções ^{3, 4, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença neuromuscular (ajustar a dose).
 - disfunção pulmonar.
 - crianças.
 - radioterapia concomitante (incluindo os com insuficiência hepática).
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C); diminuir a dose.
- Pode causar nefropatia aguda por ácido úrico (prevenir com o uso de alopurinol).
- Não manusear os excretas urinários e fecais.
- Evitar extravasamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{3, 4}**Crianças**

Leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, nefroblastoma, linfoma de células do manto, micose fungoide

- Até 10 kg: 0,05 mg/kg, por via intravenosa, uma vez por semana; em associação com outros agentes antineoplásicos.
- Acima de 10 kg: 1,5 a 2 mg/m², por via intravenosa, uma vez por semana; em associação com outros agentes antineoplásicos.

Adultos

Leucemia linfoblástica aguda, Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, nefroblastoma, linfoma de células do manto, micose fungoide

- 1,4 mg/m², por via intravenosa, uma vez por semana; em associação com outros agentes antineoplásicos.

Câncer de pequenas células de pulmão

- 0,03 a 1,4 mg/m², por via intravenosa, uma vez por semana; em associação com outros agentes antineoplásicos.

Nota: A administração deve feita via intravenosa lenta, por pelo menos 1 minuto; se ocorrer extravasamento, finalizar a dose em outra veia e aplicar hialuronidase (250 U) por via subcutânea para dispersar o medicamento e aplicar calor local por 1 hora, repetindo 4 vezes ao dia, durante 3 a 5 dias.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Meia-vida: 14,4 a 25,5 horas.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (10 a 20%), fezes (80%).

Efeitos adversos ³

- Mielosupressão.
- Neuromiopia.
- Alopecia (20 a 70%).
- Náusea, vômito, obstipação.
- Hipertensão ou hipotensão ortostática.
- Diplopia.
- Depressão do sistema nervoso central, confusão, paralisia do nervo craniano, febre, cefaleia, dificuldades motoras, tontura.

Interações de medicamentos ³

- Filgrastim e sargramostim: aumento do risco de neuropatia periférica (com sargramostim, neuropatia atípica grave). Nos pacientes recebendo filgrastim ou sargramostim, restringir a dose total de vincristina utilizada no primeiro ciclo e monitorar cuidadosamente os pacientes para sintomas de neuropatia periférica.

- Itraconazol: aumento do risco de neurotoxicidade e íleo paralítico. Monitorar o paciente para sinais e sintomas; ajustar a dose da vincristina, se necessário.
- Nifedipino: risco aumentado de toxicidade da vincristina (neuropatia, delírio, tontura). Monitorar a neurotoxicidade, distúrbios no ritmo cardíaco, e efeitos metabólicos como hiperuricemia.
- Posaconazol e voriconazol: o uso concomitante pode resultar em aumento das concentrações de vincristina. Cautela na coadministração; considerar o ajuste de dose da vincristina.
- Quinupristina/dalfopristina: aumento da toxicidade da vincristina (neuropatia, leucopenia, trombocitopenia, tremor). Se for necessário coadministrar quinupristina/dalfopristina, considerar a suspensão ou a redução de dose da vincristina.
- Vacinas com vírus vivos: o uso concomitante de vacinas com vírus vivos pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina com vírus vivos. Em pacientes com leucemia em remissão, a vacinação é permitida após três meses da descontinuação da quimioterapia.
- Vacina oral de rotavírus humano: o uso concomitante de vacina contra rotavírus pode resultar em aumento do risco de infecção pela vacina. A vacinação é contraindicada.
- Valspodar: aumento no risco de toxicidade da vincristina. A redução da dose de vincristina é indicado, mas orientações específicas para tal ainda não foram definidas.
- Varfarina: risco aumentado de sangramento. Monitorar os sinais de sangramento, bem como os parâmetros de coagulação em paciente utilizando varfarina concomitantemente com vincristina. Se necessário, ajustar a dose de varfarina.

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para aumentar a ingestão líquida durante e até 2 dias após a administração de vimblastina.
- Orientar para controlar a obstipação 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.
- Utilizar contracepção efetiva durante o tratamento, homens e mulheres.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 36}

- Armazenar sob refrigeração (2 a 8 °C) e proteger da luz. Se armazenada a temperatura ambiente (15 a 30 °C) ou fresca (8 a 15 °C) permanece estável por 1 mês.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Pode ser diluída em solução glicosada a 5%, solução de cloreto de sódio 0,9% ou Ringer + lactato. Quando diluída em solução glicosada 5% se mantém estável por 24 horas em vidro âmbar ou recipiente de PVC. Manter pH entre 3,5 e 5,5.
- Deve ser diluída a uma concentração máxima de 100 microgramas/mL a um volume de pelo menos 10 mL.
- 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”.
- Incompatível com solução de bicarbonato de sódio ou qualquer outra solução alcalina.

- Incompatível com cefepime, furosemda, idarubicina, nutrição parenteral total.
- Observar protocolos locais para manipulação de substâncias citotóxicas.

ATENÇÃO: a administração por via intratecal é fatal. Vincristina é de uso exclusivo intravenoso.

SULFATO DE ZINCO

Maria Isabel Fischer

Na Rename 2010: itens 10.3, 11

Apresentações

- Comprimido mastigável 10 mg
- Solução injetável 1 mg/mL
- Solução injetável 200 microgramas/mL
- Xarope 4 mg/mL

Indicações ^{1, 2, 4, 14, 125}

- Nutrição parenteral.
- Suplementação nutricional em estados de deficiência ou de perda de zinco.
- Adjunto para terapia de reidratação oral em doenças diarreicas agudas em crianças.

Precauções ^{1, 2, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - uso prolongado ou em altas doses (pode levar a deficiência de cobre, associada a anemia sideroblástica ou neutropenia).
 - falência renal aguda (ver Apêndice D); pode ocorrer acúmulo de zinco.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{3, 4, 14, 125}

Crianças

Suplementação nutricional em estados de deficiência ou de perda de zinco

- 0,5 a 1 mg/kg, por via oral, dividido a cada 8 a 24 horas.
- Prematuros: 300 microgramas/kg/dia, por via intravenosa.
- Crianças até 40 kg: 100 a 250 microgramas/kg/dia, por via intravenosa.
- Crianças acima de 40 kg: 2,5 a 4 mg/kg/dia, por via intravenosa.

Adjunto para terapia de reidratação oral em doenças diarreicas agudas

- Até 6 meses: 10 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 a 14 dias.
- Acima de 6 meses: 20 mg, por via oral, a cada 24 horas, durante 10 a 14 dias.

Adultos

Suplementação nutricional em estados de deficiência ou de perda de zinco

- 110 a 220 mg, por via oral, a cada 8 horas.
- 2,5 a 4 mg/dia, por via intravenosa.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção: oral – incompleta e diminuída por fitatos presentes em alimentos como cereais e legumes.
- Biodisponibilidade: oral – 20 a 30%.
- Excreção: basicamente fecal (67%).

Efeitos adversos ^{1-4, 7, 14}

- Dor abdominal, dispepsia, náusea, vômito, diarreia, irritação gástrica, gastrite.
- Irritabilidade, cefaleia, letargia.

Interações de medicamentos ^{1, 3, 4, 5, 51}

- Grepafloxacin, moxifloxacin: o uso concomitante pode levar a diminuição da efetividade do antibiótico. A fluoroquinolona deve ser administrada 4 horas antes ou 4 horas (grepafloxacin) e 8 horas (moxifloxacin) depois de produtos contendo zinco.
- Ofloxacin: o uso concomitante pode levar a diminuição da absorção e da eficácia de ofloxacin. Suplementos de zinco ou produtos contendo zinco devem ser administrados 2 horas antes ou 2 horas depois da ofloxacin.
- Sais de ferro: o uso concomitante pode resultar em absorção reduzida de zinco e/ou sais de ferro administrados por via oral. Separar por pelo menos 2 horas a administração de sais de ferro e de zinco.
- Tetraciclins: reduz absorção e as concentrações séricas do zinco e das tetraciclins (exposição diminuída a tetraciclina). Evitar o uso concomitante. Administrar a tetraciclina 2 horas antes ou 3 horas após o zinco.

Orientações aos pacientes ^{1, 3, 4}

- Comprimidos podem ser dispersos em leite materno, líquidos de reidratação oral ou em água numa colher pequena. Crianças mais velhas podem mastigar o comprimido ou ingerir com água.
- É preferível tomar o medicamento com o estômago vazio, 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições, porém, os efeitos adversos podem ser mais frequentes, neste caso, ingerir com alimento. Evitar ingerir com pão, cereal, farelos, leite, iogurte, queijo ou sorvete.
- Consultar o médico e/ou farmacêutico antes de utilizar outros fármacos, incluindo os de venda livre, vitaminas e produtos à base de plantas. Evitar alimentos e medicamentos que contenham cobre.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar em recipiente não metálico, hermeticamente fechado.
- Em soluções intravenosas, zinco pode ser incompatível com sais de morfina.
- Zinco, na concentração de 3 mg/mL, se mostrou compatível com solução de nutrição parenteral contendo aminoácidos 3%, glicose 3% e eletrólitos.

SULFATO FERROSO OU SULFATO FERROSO HEPTAIDRATADO

Orozimbo Henriques Campos Neto

Na Rename 2010: itens 11 e 15.1

Apresentações

- Comprimido de 40 mg Fe²⁺
- Solução oral a 25 mg/mL Fe²⁺

Indicações ^{1-4, 8}

- Tratamento de anemia associada à deficiência de ferro.
- Profilaxia em situações de alto risco para deficiência de ferro (casos de deficiência dietética, síndrome de má-absorção, menorrágia, após gastrectomia total ou subtotal)

Contraindicações ^{1, 3, 9}

- Hemossiderose, hemocromatose hemoglobinopatias.
- Qualquer forma de anemia não associada à deficiência de ferro.
- Pacientes que receberam repetidas transfusões sanguíneas.
- Ferroterapia parenteral.
- Hipersensibilidade ao ferro.

Precauções ^{1-3, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:

- úlcera péptica, enterite regional, colite ulcerativa, estreitamento intestinal, divertículos (tais condições inflamatórias do trato intestinal podem ser exacerbadas com a administração oral de ferro).
- alcoolismo, insuficiência hepática, insuficiência renal.
- testes laboratoriais (o sulfato ferroso pode causar resultados falso-negativos para testes com glicose oxidase).
- idosos (podem requerer doses orais de ferro maiores que adultos jovens para corrigir anemia).
- Não deve ser administrado por mais de 6 meses.
- Monitorar concentrações plasmáticas de ferritina e ferro para reconhecer e prevenir a hemossiderose.
- A dose excessiva de ferro em crianças (usualmente acidental) é mais comum do que em adultos e pode causar efeitos tóxicos. Neste caso, é necessário atendimento médico imediato e é feita a administração intravenosa de desferroxamina para quelar os íons ferro.

Esquemas de administração ¹⁻³

Crianças

Tratamento de anemia associada à deficiência de ferro

- Prematuros: 2 a 4 mg/kg de ferro elementar (máximo de 15 mg), por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 12 horas.
- Lactentes e crianças: 3 a 6 mg/kg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas ou dividido a cada 8 ou 12 horas. Dose máxima diária: 200 mg.

Profilaxia em situações de alto risco para deficiência de ferro (casos de deficiência dietética, síndrome de má-absorção)

- Com menos de 5 anos: 2 mg/kg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas. Dose máxima diária: 30 mg de ferro elementar.
- Com mais de 5 anos: 30 mg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas.

Adultos

Tratamento de anemia associada à deficiência de ferro

- 50 a 100 mg de ferro elementar, por via oral, a cada 12 horas.

Profilaxia em situações de alto risco para deficiência de ferro (casos de deficiência dietética, síndrome de má-absorção, menorragia, após gastrectomia total ou subtotal)

- 60 mg de ferro elementar, por via oral, a cada 24 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{1, 3, 4, 9}

- Absorção: irregular e incompleta; 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 gastrintestinais.
- Absorção oral de ferro é pobre em pacientes em diálise peritoneal contínua.
- Tempo para o pico de concentração plasmática (via oral): 2 horas.
- Latência: resposta hematológica aparece em 2 semanas, aumentando a produção de hemoglobina em torno de 2 g/dL nas primeiras 3 semanas de tratamento.
- Meia-vida de eliminação: 6 horas.
- Excreção: 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 a causa para a sobrecarga corporal do mineral com a sua ingestão excessiva na terapia e repetidas transfusões.

Efeitos adversos ^{1-3, 9}

- Obstipação ou diarreia, fezes escuras, irritação gastrintestinal, pirose.

- Náusea (frequente) e dor epigástrica estes sintomas são dose-dependente.
- 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 de medicamentos ³

- Doxiciclina, minociclina, tetraciclina: redução na efetividade desses antimicrobianos e de sais de ferro. Estabelecer intervalo de pelo menos 3 horas antes ou 2 horas após a administração dos outros medicamentos em relação aos sais de ferro.
- Gatifloxacino: redução na eficácia de gatifloxacino. Estabelecer intervalo de 4 horas entre a administração de sais de ferro e a de gatifloxacino.
- Levodopa: pode aumentar a ocorrência de sintomas da doença de Parkinson. Monitorar paciente e, se houver piora nos sintomas, ajustar dose ou evitar o uso de produtos contendo sais de ferro.
- Levotiroxina: risco de hipotireoidismo. Estabelecer intervalo de pelo menos 4 horas entre a administração de sais de ferro e levotiroxina. Monitorar função tiroideana.
- Lomefloxacino: evitar uso concomitante. Se for necessário, a dose dos sais de ferro deve ser administrada pelo menos 6 horas antes ou 4 horas após a dose de lomefloxacino.
- Metildopa: não é recomendado o uso concomitante a sais de ferro.
- Micofenolato de mofetila, ofloxacino: pode haver redução na eficácia do micofenolato. Estabelecer intervalo de pelo menos 2 horas entre a administração de sais de ferro e o micofenolato de mofetila ou ofloxacino.
- Moxifloxacino: administrar 4 antes ou 8 horas após os sais de ferro.
- Norfloxacino: evitar administração concomitante, fazendo opção por outro antimicrobiano, empregando via intravenosa para norfloxacino ou considerando suspensão temporária dos sais de ferro enquanto usar a quinolona. Se a combinação for necessária, administrar a quinolona 2 horas antes ou 4 a 6 horas após a dose dos sais de ferro. Monitorar intensivamente o paciente para verificar eficácia contínua do antimicrobiano.
- Omeprazol: redução na biodisponibilidade do ferro não-heme. Monitorar o paciente para eficácia do sulfato ferroso se omeprazol for usado concomitantemente. Considerar administração parenteral dos sais de ferro se for inevitável a administração de ambos.
- Penicilamina: dar intervalo de pelo menos 2 horas entre a administração de ferro e da penicilamina.
- Zinco: redução da absorção gastrointestinal de ferro e/ou zinco. Dar intervalo de pelo menos 2 horas entre a administração de ferro e a de zinco.

Orientações aos pacientes ^{1, 2, 9}

- Orientar a adoção na dieta de carne vermelha magra, frango, peru, peixe e ácido ascórbico (vitamina C), estimulantes da absorção de ferro não heme.
- Prevenir que 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) são inibidores da absorção de ferro não heme.
- 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. Caso haja desconforto gastrointestinal ingerir após as refeições.

- Tomar com água ou suco de fruta: copo cheio (240 mL) para adultos, meio copo (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 ^{3, 9}

- Manter à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, em recipiente bem fechado.
- Não congelar a solução.

SUXAMETÔNIO (ver CLORETO DE SUXAMETÔNIO)

TALIDOMIDA

Cláudia Du Bocage Santos Pinto

Na Rename 2010: item 5.2.3

Apresentação

- Comprimido 100 mg

Indicação ¹²⁶⁻¹³²

- Tratamento de eritema nodoso hansênico moderado a grave.

Contraindicações ^{2, 128, 131, 132, 134}

- Neuropatia prévia.
- Reações de hipersensibilidade.
- Crianças com idade inferior a 12 anos.
- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Lactação (ver Apêndice B).
- Doação de sangue.

Precauções ^{2, 129, 131, 132, 134}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - mulheres em idade fértil (evitar prescrição). Em casos excepcionais, quando se fizer indispensável a utilização do medicamento por mulheres em idade fértil, seu uso deve ser acompanhado de práticas contraceptivas (para mulheres, dois métodos – de barreira e hormonal, um mês antes do início, durante, e um mês após o fim do tratamento; para homens – preservativo durante e 1 semana após fim do tratamento).
 - insuficiência hepática grave.
 - insuficiência renal grave.
- Recomenda-se a tromboprolifaxia pelo menos durante os 5 primeiros meses de tratamento, principalmente, em pacientes com risco tromboembólico adicional. Os pacientes e seus cuidadores devem estar atentos para sintomas de tromboembolismo, tais como: falta de ar, dor no peito e inchaço de membros.
- Deve-se monitorar os pacientes para sinais e sintomas de neuropatia periférica. Os pacientes e seus cuidadores devem estar atentos para sintomas como parestesia, coordenação anormal e fraqueza. Pode ser necessária diminuição da dose ou mesmo descontinuação do tratamento. Pacientes com neuropatia periférica pré-existente não devem ser tratados com talidomida a menos que os potenciais benefícios clínicos superem os riscos.

Esquemas de administração ^{3, 126-128, 133}

Tratamento de eritema nodoso hansênico moderado a grave.

- 100 a 300 mg, por via oral, em dose única diária, com água, ao deitar e ao menos 1 hora após a última refeição. Em casos graves ou com história prévia de eritema nodoso hansênico, 400 mg, por via oral, em dose única diária, com água, ao deitar, ou fracionado em duas doses diárias, pelo menos 1 hora após as refeições. Após melhora dos sinais e sintomas, usualmente em cerca de 2 semanas, reduzir a dose em 50 mg a cada 2 a 4 semanas.

Aspectos farmacocinéticos relevantes ^{131, 133, 134}

- Baixa absorção após administração oral.
- Concentração máxima: 2,9 a 5,7 horas após administração.
- Meia-vida: 5 a 7 horas.
- Tempo médio de eliminação: 5 a 7 horas.

Efeitos adversos ^{126-128, 131-134}

- Má-formação congênita.
- Neuropatia periférica, sonolência, obstipação, trombose venosa profunda, exantema (frequentes).
- Sedação, fraqueza muscular, fadiga, tontura, alterações de humor e tremor.
- Edema periférico e facial.
- Diminuição da libido, amenorreia e distúrbios menstruais.
- Aumento de apetite.
- Bradicardia, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática.
- Neutropenia, leucopenia.
- Cefaleia, vertigens.
- Xerostomia, náusea.

Interações de medicamentos ³

- Docetaxel: pode aumentar o risco de tromboembolismo venoso. Monitorar paciente para sinais e sintomas.
- Dexametasona: pode aumentar o risco de necrólise epidérmica tóxica.

Orientações aos pacientes ^{3, 126, 128, 134}

- Deve ser evitado o uso por mulheres em idade fértil. Não deve ser usada em mulheres grávidas. Qualquer suspeita de gravidez ou irregularidade menstrual durante o uso de talidomida deve ser relatada ao médico.
- Mulheres em idade fértil, nas quais o uso da talidomida for justificado, devem empregar dois métodos contraceptivos simultâneos, um hormonal e um de barreira, 1 mês antes, durante e até 1 mês após o uso do fármaco.
- Homens em uso de talidomida devem usar preservativos na relação sexual.
- Não compartilhar o medicamento com outras pessoas.
- É obrigatório informar ao paciente, ou ao seu responsável legal, sobre os potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento para o Usuário da talidomida, de acordo com o modelo constante do Anexo IV da Portaria nº 354/MS/SNVS, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.
- A talidomida provoca sonolência, requerendo cuidado ao realizar atividades como dirigir veículo automotor ou operar equipamentos.
- Para minimização dos efeitos adversos, recomenda-se tomar o medicamento à noite, próximo à hora de dormir.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar à temperatura ambiente, de 15 a 30 °C. Manter ao abrigo da luz.

TAMOXIFENO (ver CITRATO DE TAMOXIFENO)

TECLOZANA

Silvio Barberato Filho e Andressa Zavatini Colombo Marcondes

Na Rename 2010: item 5.6.2.1

Apresentações

- Comprimido 500 mg
- Suspensão oral 10 mg/mL

Indicação ¹

- Tratamento de amebíase (erradicação das amebas que permanecem na luz intestinal após tratamento de amebíase invasiva; uso restrito a portadores assintomáticos em áreas não endêmicas).

Contraindicações ¹³⁵

- Hipersensibilidade à teclozana ou a outros componentes das formulações.
- Ingestão de bebida alcoólica.

Precaução ¹³⁵

- O tratamento da amebíase extraintestinal (invasiva) deve ser feito com um amebicida sistêmico, seguido de teclozana, com o objetivo de evitar recidiva.

Esquemas de administração ^{135, 136}

Crianças até 3 anos (até 15 kg)

- 25 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 5 dias.

Crianças entre 3 e 8 anos (15 a 26 kg)

- 50 mg, por via oral, a cada 8 horas, durante 5 dias.

Adultos e crianças acima de 8 anos

- 500 mg, por via oral, a cada 12 horas (3 doses). Dose total: 1500 mg.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹³⁵

- Absorção: baixa por via oral,
- Local ação: intestino grosso e nas fezes, onde exerce ação sobre trofozoítas e cistos da *E. histolytica*.

Efeitos adversos ^{135, 137-139}

- Mais frequente: flatulência.
- Outros: náusea; dor epigástrica; obstipação; diarreia; cefaleia, vômitos; prurido e urticária.

Interações de medicamentos ¹³⁵

- Até o momento não foram descritas interações de medicamentos com teclozana.

Orientações aos pacientes ¹³⁵

- Orientar pacientes e familiares com relação a medidas higiênicas, tais como: lavar as mãos sempre que necessário e lavar os alimentos/vegetais antes de ingeri-los, com o objetivo de evitar reinfecções.

Aspectos farmacêuticos ¹³⁵

- Proteger de calor excessivo, umidade e luz direta.

TENOFOVIR (ver FUMARATO DE TENOFOVIR DESOPROXILA)

TESTOSTERONA (ver CIPIONATO DE TESTOSTERONA)

TETRACICLINA (ver CLORIDRATO DE TETRACICLINA)

TIAMINA (ver CLORIDRATO DE TIAMINA E PALMITATO DE TIAMINA)

TIMOLOL (ver MALEATO DE TIMOLOL)

TIOGUANINA

Maurício Fábio Gomes

Na Rename 2010: Item 6.1.2

Apresentação

- Comprimido 40 mg

Indicação²⁻⁴

- Leucemia mieloide aguda (somente terapia de indução e consolidação).

Contraindicações³

- Hipersensibilidade a tioguanina.
- Resistência prévia à tioguanina ou mercaptopurina.

Precauções^{2-4, 32}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - idosos (iniciar o tratamento com doses baixas e aumentar gradualmente até alcançar dose adequada).
 - crianças (são particularmente sensíveis aos efeitos hepatotóxicos da tioguanina).
 - deficiência hereditária da enzima tiopurina metiltransferase (maior risco de mielossupressão).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - mulheres em idade fértil.
- Suspender tratamento se as contagens sanguíneas diminuírem substancialmente em decorrência de supressão da medula óssea.
- Estabelecer adequadamente o diagnóstico de leucemia mieloide aguda antes de iniciar a terapia.
- A tioguanina apresenta potencial mutagênico e carcinogênico.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{2-4, 140}

Adultos e crianças

Leucemia mieloide aguda (somente terapia de indução e consolidação)

- Monoterapia: 2 mg/kg, por via oral, em dose única diária, durante 4 semanas; após, aumentar para 3 mg/kg/dia, por via oral, de acordo com a resposta. Ou então, administrar citarabina 100 mg/m², por infusão intravenosa contínua em 24 horas, nos dias 1 e 2, e por infusão intravenosa durante 30 minutos, nos dias de 3 a 8; daunorrubicina 60 mg/m², por infusão intravenosa durante 30 minutos, nos dias de 3 a 5; e tioguanina 100 mg/m², por via oral, a cada 12 horas, nos dias de 3 a 9.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes^{3, 4}

- Pico de concentração: 8 horas.
- Meia-vida de eliminação: 80 minutos.
- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal (40%).

Efeitos adversos^{3, 4}

- Perda de apetite, náusea, estomatite, vômitos, necrólise gastrointestinal, perfuração do intestino.

- Hiperuricemia.
- Mielossupressão.
- Hepatotoxicidade, icterícia, função hepática anormal.
- Doença infecciosa.

Interações de medicamentos ³

- Bussulfano: o uso concomitante com tioguanina pode aumentar o risco de hiperplasia nodular hepática, sendo recomendada muita cautela em tratamento prolongado. Monitorar cuidadosamente a função hepática.
- Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada): aumento do risco de infecção pela vacina. O uso concomitante é contraindicado.
- Vacinas com vírus vivos: aumento do risco de infecção pela vacina. Se a vacina for necessária, administrar a vacina depois de três meses da descontinuação da quimioterapia.

Orientações ao paciente ^{3, 32}

- Orientar para aumentar a ingestão de líquidos durante o tratamento com tioguanina.
- Não tocar os olhos ou a mucosa nasal a menos que tenha lavado adequadamente as mãos.
- Alertar para notificar imediatamente se houver sangramento incomum.
- Orientar para não ingerir bebidas alcoólicas enquanto utilizar este medicamento.
- Orientar para evitar vacinação sem notificar previamente.
- Orientar para evitar pessoas que apresentem infecções ou que tenham recebido vacinas com vacina de poliovírus oral. Se for imprescindível, usar máscara de proteção.
- Utilizar contracepção efetiva durante o tratamento, homens e mulheres.

Aspectos farmacêuticos ^{2, 3}

- Armazenar a temperatura ambiente (15 a 30 °C), ao abrigo de calor, umidade e luz direta.
- Observar protocolos locais para o manuseio de substâncias citotóxicas.

TIOPIENTAL SÓDICO

Thais Furtado de Souza

Na Rename 2010: item 1.1.2

Apresentação

- Pó para solução injetável 1 g.

Indicações ¹

- Indução de anestesia geral e anestesia de curta duração.

Contraindicações ^{1-4, 14, 42}

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

Precauções ^{1-4, 14}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença cardiovascular grave, choque e hipotensão, pressão intracraniana aumentada, oftalmoplegia, depressão ou obstrução respiratória, laringoespasma e broncoespasmo.
 - condições nas quais o efeito hipnótico possa ser prolongado ou potencializado, como em pré-medicação excessiva, doença de Addison, insuficiência hepática (ver Apêndice C), insuficiência renal (ver Apêndice D), concentração plasmática de ureia elevada, mixedema, anemia grave, asma e miastenia grave.

- idosos, enfraquecidos e crianças.
- cirurgia da boca, faringe ou laringe.
- Extravasamento ocasiona extensa necrólise.
- Evitar administração intra-arterial.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 14, 42}

Crianças

Indução da anestesia

- neonatos: 3 a 4 mg/kg, por via intravenosa.
- 1 a 12 meses: 5 a 8 mg/kg, por via intravenosa.
- 1 a 15 anos: 5 a 6 mg/kg, por via intravenosa.

Manutenção da anestesia:

- 1 a 15 anos: 1 mg/kg por via intravenosa intermitente, conforme necessidade.

Adultos

Indução da anestesia

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

Manutenção da anestesia:

- 25 a 50 mg por via intravenosa, podendo ser repetida conforme necessário, ou infusão contínua de solução 0,2% a 0,4%.
- A administração deve ser lenta para evitar extravasamento e reações adversas como: dor, necrólise, hipotensão grave e soluços.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 14}

- 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 ^{1-4, 9, 14, 42}

- Bradicardia, hipotensão, síncope, depressão do miocárdio.
- Ansiedade, sonolência, confusão, alucinações, ataxia.
- Tosse, soluços, laringoespasma, broncoespasma, depressão respiratória, apneia.
- Rubor, exantema, urticária, edema de face, reação alérgica
- Tromboflebite, anemia hemolítica.

Interações de medicamentos ³

- Analgésicos opioides e benzodiazepínicos: o uso concomitante com barbitúricos pode resultar em depressão respiratória. Monitorar depressão respiratória quando estes fármacos são utilizados em combinação. A redução na dose de um ou ambos fármacos pode ser necessária.
- Metoclopramida: por antagonismo no receptor de dopamina, pode resultar num maior efeito hipnótico do tiopental. Monitorar o nível de sedação do paciente. Redução da dose de tiopental pode ser necessária.
- Quetiapina: barbitúricos podem causar a diminuição da concentração sérica de quetiapina por indução do citocromo P450. O aumento da dose de quetiapina pode ser necessário para manter o controle de sintomas psicóticos.

Orientações aos pacientes ^{1, 3}

- 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 necessitar atenção.
- Reforçar para evitar o uso de bebida alcoólica e de outros depressores do SNC no período de 24 horas.

- Notificar em caso de reações alérgicas, dor no peito, falta de ar, dormência, dor ou fraqueza, tontura, sonolência, tosse ou espirros frequentes.

Aspectos farmacêuticos ^{1, 3, 4, 14, 42}

- Manter à temperatura ambiente e em embalagem hermética.
- Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- Reconstituir o pó com adição de 40 mL de água estéril, a solução final terá 25 mg/mL.
- Após a reconstituição, é estável por até 7 dias, se mantido sob refrigeração; utilizar em 24 horas se não houver preservativo.
- A solução diluída é mais estável em pH alcalino e pode ser preparada com água estéril para injeção, cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% como diluentes. A solução preparada com glicose 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.
- A solução deve ser descartada quando ocorrer precipitação ou cristalização.
- Não deve ser mantido em bolsas de infusão ou material plástico do tipo cloreto de polivinil.
- Incompatível com os ácidos e substâncias oxidantes, incluindo alguns agentes antibacterianos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares.

TIOSSULFATO DE SÓDIO

Elaine Silva Miranda

Na Rename 2010: item 8.2

Apresentação

- Solução injetável 250 mg/mL.

Indicações 1-4

- Intoxicação por cianeto ou arsênio.

Contraindicação ³

- Hipersensibilidade ao tiosulfato de sódio.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - comprometimento renal ou cardiovascular, cirrose hepática, toxemia gestacional e hipertensão arterial sistêmica.
- Evitar extravasamento.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 2, 3, 4}

Crianças

- 400 mg/kg de tiosulfato de sódio (máximo de 12,5 g), em solução a 25 ou 50%, por via intravenosa à velocidade de 2,5 a 5 mL/minuto até o máximo de 50 mL, depois de receber nitrito de sódio.

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 da dose, se necessário.

Observação

- 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 a 10 mg/kg (6 a 8 mL/m²), por via intravenosa, infundidos 20 minutos (máximo: 300 mg ou 10 mL).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Meia-vida de eliminação plasmática: 80 minutos.

- Metabolismo: hepático.
- Excreção: renal.

Efeitos adversos ³

- Dermatite de contato, diarreia
- Hipotensão, confusão, psicose, fraqueza e zumbidos.

Interações de medicamentos ^{3, 4}

- A mistura com hidroxocobalamina é contraindicada, devido à incompatibilidade química destes fármacos.
- Pode reduzir a atividade de alguns conservantes, incluindo bronopol, sais de fenilmercúrio e tiomersal.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar à temperatura ambiente entre 15 e 30 °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.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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.

TROPICAMIDA

Eudiana Vale Francelino

Na Rename 2010: itens 21.4 e 21.7

Apresentação

- Colírio 1%.

Indicações ³

- Exame de fundo de olho (ação midriática).
- Exame de refração em adultos (ação cicloplégica).

Contraindicações ⁴

- Hipersensibilidade à tropicamida.
- Glaucoma de ângulo fechado.

Precauções ^{1, 3, 8}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idade acima 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 dose excessiva).
 - lactação.
- Para exame de refração em crianças, usar colírio de sulfato de atropina.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1, 3, 8, 17}

Crianças

Exame de fundo de olho (ação midriática).

- instilar 1 gota da solução oftálmica 15 a 20 minutos antes do exame; pode ser repetido a cada 30 minutos se necessário.

Adultos

Exame de fundo de olho (ação midriática).

- instilar 1 gota da solução oftálmica 15 a 20 minutos antes do exame; pode ser repetido a cada 30 minutos se necessário.

Exame de refração em adultos (ação ciclopégica).

- Instilar 1 a 2 gotas da solução oftálmica; pode ser repetido em 5 minutos. O exame deve ser realizado dentro de 20 a 30 minutos. Se isso não ocorrer, instilar 1 gota adicional.

Notas:

- Em pacientes com irite intensamente pigmentada: dosagem mais elevada da solução é necessária.
- Aplicar ligeira pressão no saco lacrimal durante 1 a 2 minutos após instilação para evitar a absorção sistêmica.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pico para midríase: 20 a 40 minutos.
- Tempo de recuperação (midríase): em alguns pacientes pode ser necessário um tempo de 24h.
- Pico para cicloplegia: 20 a 35 minutos.
- Tempo de recuperação: 1 a 6 horas.

Efeitos adversos ^{1-3, 8}

- Visão turva, fotofobia, aumento de pressão intraocular e conjuntivite, ceratite superficial puntiforme, irritação da córnea, edema das pálpebras, hiperemia.
- Secura da boca, náusea, vômito.
- Taquicardia.
- Reações alérgicas.
- Eritema multiforme, exantema, palidez.
- Anafilaxia.
- Alterações do SNC (sedação, sonolência, falta de concentração e fadiga), cefaleia.
- Rigidez muscular.
- Reações psicóticas e perturbações comportamentais (em pacientes hipersensíveis a anticolinérgicos).

Nota: em pacientes pediátricos: reações psicóticas, distúrbios de comportamento, colapso vasomotor ou cardiorespiratório e distúrbios potenciais no SNC.

Orientações aos pacientes ^{3, 8}

- Alertar sobre visão prejudicada (turva) e fotossensibilidade.
- Orientar para evitar dirigir veículos até 2 horas após os exames, se a visão continuar desfocada.

Aspectos farmacêuticos ⁸

- Manter à temperatura entre 15 e 30 °C, em recipientes fechados e ao abrigo da luz. Não refrigerar.

TUBERCULINA (DERIVADO PROTEICO PURIFICADO – PPD RT 23)

Letícia Figueira Freitas
Gabriela Costa Chaves

Na Rename 2010: item 24.2**Apresentação**

- Solução injetável 0,1 mL (PPD-Rt 23, 2 UT – unidades de tuberculina para via intradérmica)

Indicação ^{1, 4}

- Teste de hipersensibilidade a tuberculoproteína, para auxiliar no diagnóstico da tuberculose.

Contraindicações ¹⁻³

- Até quatro semanas após administração de vacinas de vírus vivos.

- Hipersensibilidade ao PPD (risco de reações graves).
- Histórico de reação grave (necrólise, ulceração e formação de vesículas).

Precauções ¹⁻⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - idosos, desidratados ou mal-nutridos, infecções por vírus ou bactérias (incluindo soropositivos para HIV, tuberculose grave, mononucleose, neoplasias, especialmente linfomas, sarcoidose, terapia com corticosteroides e outros imunossupressores, uso recente de vacina de vírus vivo e tratamento com luz ultravioleta). Pode ocorrer resultado falso-negativo por redução da sensibilidade ao teste).
 - insuficiência renal crônica (ver Apêndice D)
 - suspeita ou comprovação de tuberculose ativa (risco de reações locais graves).
 - dermatite atópica, lesões na pele causadas pelo sol ou estresse intenso (podem interferir no diagnóstico).
- Evitar contato com ferimentos, irritação ou doenças na pele e mucosas.
- Evitar aplicação subcutânea ou intravenosa.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1-4, 141}

- 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. Limpar previamente o lugar de aplicação com álcool 70%.
- A leitura do teste deve ser feita em 48 a 72 horas após aplicação do antígeno.
- O resultado corresponde ao diâmetro da enduração (área dura, elevada, com margens bem definidas, no lugar da injeção), e deve ser interpretado como segue abaixo:
 - *menor que 5 mm*: indica resultado negativo. O indivíduo não está infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou apresenta hipersensibilidade reduzida.
 - *maior ou igual a 5 mm*: reator fraco. 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. No caso de pessoas que não apresentam fatores de risco conhecidos o resultado é considerado inconcluso. Pode ser o caso de indivíduo vacinado pela BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias.
 - *maior ou igual a 10 mm*: indica reação positiva para usuários de drogas injetáveis que são soronegativos para HIV e para pacientes que tenham outros problemas de saúde que aumentam o risco de tuberculose tais como: silicose, gastrectomia, 10% abaixo do peso corporal ideal, falência renal crônica com diálise renal, diabetes melito, uso de corticosteroides de alta-dose ou outra terapia imunossupressora, disfunções hematológicas, incluindo doenças malignas como leucemias e linfomas. Pode ocorrer o mesmo para 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. A reação ocorrer em indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, podendo estar doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG em um período de 2 anos.
 - *maior ou igual a 15 mm*: indica reação positiva para todas as pessoas que não apresentam fatores de risco conhecidos.
- A prova deve ser interpretada com cautela nos indivíduos vacinados com BCG, principalmente se a vacina foi nos últimos 2 anos.

- Com a aplicação deverá se formar uma pápula branca de limites precisos (podendo ter um aspecto de casca de laranja) no local que desaparece em poucos minutos, sendo um indicativo que a aplicação foi correta.
- 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 deve ser repetido em alguns meses caso o resultado do teste inicial esteja inconcluso.
- 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 reação 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.

Aspecto farmacocinético clinicamente relevante ³

- Início da reação: 5 a 6 horas após a injeção devendo ser lida em um prazo de 72 horas. Idosos e pessoas que são testadas pela primeira vez: pico da reação pode aparecer somente após 72 horas da injeção do PPD.

Efeitos adversos ^{1, 3, 4}

- Eritema no lugar da injeção.
- Ocasionalmente: náusea, cefaleia, mal-estar, tontura, pirexia, urticária, edema, exantema.
- Raramente: forte reação positiva com formação de vesículas, ulceração ou necrólise na pele (em pessoas altamente sensíveis). Hipersensibilidade sistêmica imediata, como anafilaxia (mais comum em pacientes atópicos).
- Adenopatia regional e febre (raramente).

Interações de medicamentos ³

- Corticosteroides (betametasona, cortisona, deflazacorte, dexametasona, flu-drocortisona, fluocortolona, hidrocortisona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, triancinolona): depressão ou supressão da reatividade à tuberculina por um período de 5 a 6 semanas, resultando em risco de reação falso-negativa.
- Vacinas contra sarampo, varicela, rotavírus, caxumba, rubéola, febre amarela e poliomielite: supressão da reatividade à tuberculina. Realizar o teste após 4 a 6 semanas da aplicação da vacina.

Orientações aos pacientes ^{3, 141}

- Questionar sobre ocorrência anterior de reação alérgica ao teste.
- Questionar sobre vacinação nas últimas 4 a 6 semanas.
- Alertar que a enduração local pode durar alguns dias.
- Alertar para a possibilidade de surgir eritema ou pequeno edema no lugar de aplicação.
- Orientar o retorno em 2 ou 3 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; dispneia; escurecimento da pele na área do teste ficar escura ou presença de ferida aberta.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 4}

- Armazenar sob refrigeração, 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 4 dias fora da geladeira, desde que não ultrapasse a temperatura de 37 °C.

- Deve ser administrado imediatamente pela possibilidade de adsorção na superfície da seringa.

ATENÇÃO: é necessária a disponibilidade de epinefrina 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.

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.

Tem valor de diagnóstico para tuberculose limitado. Não discrimina exposição prévia a antígenos micobacterianos de infecção com bacilo ou pela vacina BCG. Não distingue entre uma infecção pelo bacilo da tuberculose e outras infecções micobacterianas.

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO ADULTO

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação ¹²⁰

- Suspensão injetável.

Indicação ^{120, 142}

- Vacina ativa contra difteria e tétano em indivíduos a partir de 7 anos de idade.

Contraindicações ¹²⁰

- Doenças agudas febris graves.
- Uso de imunossupressores.

Esquemas de administração ^{1, 3, 120, 143}

- Devido à presença do hidróxido de alumínio como adjuvante, antes de aspirar cada dose é indispensável fazer movimentos giratórios e suaves com o frasco, sem deixar que forme espuma, para que a vacina fique mais homogênea e provoque menos reações locais.
- Deve ser observado o frasco, cuidadosamente, para detectar qualquer partícula. Caso, seja percebida alguma partícula, a vacina não deverá ser utilizada.
- A vacina deve ser administrada por via intramuscular profunda na região do deltoide, glúteo ou vasto lateral da coxa.
- Administrar 3 doses de 0,5 mL, com intervalo de 30 e 60 dias entre a primeira e a segunda e de 6 e 12 meses entre a segunda e a terceira. Proteção adequada é obtida somente após as 3 doses.
- Dose de reforço: administrar uma dose de 0,5 mL a cada 10 anos.

Efeitos adversos ^{3, 120}

- dor, rubor, edema, nódulo e febrícula no local da aplicação.
- neurite, síndrome de Guillain-Barré.
- reações alérgicas aos componentes da vacina, incluindo anafilaxia, urticária (raros).

Interações de medicamentos ¹²⁰

- Imunossupressores: reduzem a efetividade da vacinação. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia imunossupressora e a vacinação ou, quando possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento imunossupressor.

Orientações aos pacientes ^{120, 143}

- O paciente deve informar ao médico o aparecimento de sintomas ou doenças. A interrupção da vacinação somente deverá ser efetuada sob orientação médica.
- Orientar sobre os eventos adversos comuns, ou esperados, para esta vacina: eritema, edema e dor no local da aplicação, principalmente quando o membro é movimentado.
- Orientar sobre a necessidade de retornar ao Serviço de Saúde, caso o evento esperado ocorra de maneira mais intensa, demore muito a passar, ou se surgir qualquer outro sinal ou sintoma.

Aspectos farmacêuticos ^{120, 143}

- Sinonímia: vacina contra difteria e tétano; vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT).
- A vacina é composta pelos toxoides diftérico e tetânico, adsorvidos por hidróxido de alumínio e adicionada de tiomersal como conservante.
- Manter sob refrigeração, entre 2 a 8°C. Não congelar.

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO E PERTUSSIS (ACELULAR)

Rogério Hoefler

Na Renome 2010: item 7.2**Apresentação**

- Suspensão injetável

Indicação ¹

- Vacina ativa contra difteria, tétano e pertussis (coqueluche) em crianças com menos de 7 anos e mulheres em idade fértil HIV-positivas, assintomáticas e sintomáticas.

Contraindicações ^{1, 3, 144}

- Crianças que tenham apresentado quaisquer das seguintes manifestações após aplicação da primeira dose desta vacina:
 - febre acima de 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 48 horas.
 - choque ou episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas.
 - Encefalopatia nos primeiros 7 dias.
- História de hipersensibilidade ou reação alérgica grave (anafilaxia) a qualquer dos componentes da vacina, como gelatina e tiomersal.
- Distúrbio neurológico progressivo (espasmo infantil, epilepsia não controlada, encefalopatia progressiva; adiar a vacinação até restabelecimento neurológico).

Precauções ^{1, 3, 120}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - prévia reação adversa grave com o uso desta vacina (o esquema de imunização primária deverá prosseguir com a vacina dupla, constituída dos toxoides contra difteria e tétano – DT).
 - distúrbios de coagulação (hemofilia, trombocitopenia) ou uso de anticoagulantes (risco de sangramentos; a via intramuscular não deve ser usada; nesses casos, recomenda-se a via subcutânea).
 - crianças a partir de 7 anos de idade (uso não recomendado).
 - infecção aguda ou doença febril moderada a grave (adiar a imunização).
 - problemas no sistema nervoso central.

- ocorrência de síndrome de Guillain-Barré dentro de 6 semanas após dose anterior da vacina (reavaliar o prosseguimento da imunização).
- comprometimento imunológico (resposta imune à vacina pode ser inadequada).
- alergia a látex.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{120, 144}

- 0,5 mL, por via intramuscular, no 15º mês de idade (1º reforço).
- 0,5 mL, por via intramuscular, entre 4 e 6 anos de idade (2º reforço).
- Se álcool ou outro desinfetante for usado para limpar o lugar da injeção, deve-se esperar que o mesmo evapore, pois pode ocorrer inativação da vacina viva.

Nota: 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 2 reforços com a vacina tríplice bacteriana (DTP), aos 15 meses e entre 4 e 6 anos de idade.

Efeitos adversos ³

- Inflamação, linfadenite e abscesso estéril no lugar da injeção.
- Cefaleia, 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 de medicamentos ¹⁴⁴

- Cloranfenicol pode inibir a resposta imunológica ao toxoide tetânico.
- Imunossuppressores, incluindo corticosteroides em doses altas, antineoplásicos ou radioterapia, podem diminuir a resposta imune à vacina.

Orientações aos pacientes ¹⁴⁵

- Alertar o cuidador sobre a necessidade de notificar a ocorrência de qualquer 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 aplicação.

Aspectos farmacêuticos ^{144, 145}

- Sinônima: vacina contra difteria, tétano e coqueluche; DTP; vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche.
- A suspensão é composta pelos toxoides diftérico e tetânico, combinados com a vacina pertussis (coqueluche), adsorvidos por hidróxido de alumínio e adicionadas de tiomersal como conservante.
- Manter sob refrigeração, 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.
- Não administrar por via intravenosa e subcutânea.

ATENÇÃO: 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, corticosteroides. Tempo do efeito protetor: a imunização primária com DTP protege mais de 95% das pessoas contra difteria e tétano por pelo menos 10 anos. No caso da pertussis a imunidade persiste durante toda infância, mas diminui ao longo do tempo.

VACINA ADSORVIDA DIFTERIA, TÉTANO, PERTUSSIS E *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* B (CONJUGADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação

- Suspensão injetável.

Indicação ¹

- Vacina ativa contra difteria, tétano, pertussis (coqueluche) e infecções causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B.

Contraindicações ^{3, 146, 147}

- Reação anafilática ou encefalopatia no prazo de 7 dias após vacina anterior com esta vacina ou com qualquer de seus componentes.
- Idade superior a 7 anos.
- Quadro neurológico em atividade.
- Crianças que tenham apresentado qualquer das seguintes manifestações após aplicação de dose anterior desta vacina ou da vacina DTP:
 - convulsões (febris ou afebris) ou crise de choro intenso e incontrolável (com duração de mais de 3 horas) em até 72 horas.
 - choque ou episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas.

Precauções ^{3, 146, 147}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças com menos de 6 semanas de idade (segurança e eficácia não foram estabelecidas).
 - doenças febris agudas, moderadas ou graves (adiar a vacinação até a resolução do quadro).
 - amamentação (em virtude da presença do toxoide tetânico).
 - suspeita de doença neurológica, convulsões, histórico familiar de convulsões ou problemas no sistema nervoso central e hipersensibilidade a tiomorsal.
 - histórico de convulsão febril (administrar paracetamol preventivamente).

Esquemas de administração ^{144, 146}

- 3 doses de 0,5 mL, por via intramuscular, aos 2, 4 e 6 meses de idade.
- Se álcool ou qualquer outro desinfetante for usado para limpar o lugar da injeção, deve-se esperar que o mesmo evapore, pois pode ocorrer inativação da vacina viva.

Nota: 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 2 doses de reforço com a vacina tríplice bacteriana (DTP), uma aos 15 meses e outra entre 4 e 6 anos de idade.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{144, 146}

- Tempo do efeito protetor: a vacina primária com DTP protege mais de 95% das pessoas contra difteria e tétano por pelo menos 10 anos. No caso da pertussis, a imunidade persiste por toda a infância, mas diminui ao longo do tempo. Para *Haemophilus influenzae* tipo B, a duração da imunidade é desconhecida.

Efeitos adversos ^{3, 146, 147}

- Dor (36%), rubor leve local (34%), edema leve (28%), linfangite, abscesso estéril, endurecimento e calor no lugar da injeção, exantema.
- Vômito (6%) e diarreia.
- Cefaleia, mal-estar, sonolência (21%), irritabilidade (34%), anorexia (9%), letargia, neuropatia, convulsões – febris e afebris (0,02%), encefalite, encefalopatia, febre de 37,5 a 38,9 °C (39%) e acima de 39 °C (1%).

- Choque, anafilaxia (raros).
- Choro persistente por mais de 3 horas (1%).
- Episódios hipotônico-hiporresponsivos (0,06%).

Interações de medicamentos ³

- Imunossuppressores, incluindo corticosteroides em doses altas e antineoplásicos, ou radioterapia, podem diminuir a resposta imune à vacina.
- Cloranfenicol pode inibir a resposta imunológica ao toxoide tetânico.

Orientações aos pacientes ⁹

- Se ocorrer febre, usar paracetamol, por via oral, de 4 em 4 horas, por 24 horas, a partir do momento da injeção.
- Comunicar a um médico a ocorrência de infecção grave dentro de 2 semanas após a vacinação.

Aspectos farmacêuticos ⁴

- Sinonímia: vacina tetravalente anti-diftérica, antitetânica, antipertússica e contra meningite e outras infecções causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B; (DTP + HiB).
- Esta vacina 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 toxoide tetânico (pó liofilizado) e 1 ampola contendo vacina contra difteria, tétano e pertussis em suspensão (líquido); contém hidróxido de alumínio como adsorvente e tiomersal como conservante.
- Misturar o conteúdo dos frascos e agitar imediatamente antes da administração para garantir suspensão homogênea. Desprezar o produto caso permaneçam grumos após a agitação.
- Manter sob refrigeração, 2 e 8 °C, protegida da luz. Não congelar.

ATENÇÃO: a resposta de anticorpos à vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B está relacionada à idade da criança; há aumento da resposta imune com o aumento da idade. Embora raro, 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, corticosteroides.

VACINA BCG

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação ⁹

- Pó para solução injetável.

Indicação ¹

- Vacina ativa contra a tuberculose.

Contraindicações ^{1, 143, 145}

- Afecções sépticas extensas na pele.
- Criança com peso inferior a 2 kg.
- Adultos com HIV ou Aids.
- Imunossupressão patológica ou medicamentosa.

Precauções ¹

- Usar com cuidado nos casos de eczema e escabiose (o local de injeção deve estar livre de lesões).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{143, 145}

- Recém-nascido: após diluição com solução de cloreto de sódio 0,9% e completa homogeneização, aplicar o volume de 0,1 mL, por via intradérmica, na inserção inferior do músculo deltoide, na face externa superior 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, 143, 145}

- Febre, mal-estar.
- Reações alérgicas graves (anafilaxia) são raras.
- Úlcera com diâmetro maior que 1 cm e cicatriz quelóide.
- Infecção disseminada pelo BCG em imunodeficientes.
- Lesão ulcerada de cicatrização lenta em até 10% dos vacinados.
- Enfartamento ganglionar axilar e supra ou infraclavicular, único ou múltiplo, não supurado em até 10% dos vacinados; desaparece espontaneamente, sem necessidade de tratamento.
- Linfadenopatia regional com mais de 3 cm de diâmetro, sem evidências de supuração (flutuação e/ou fistulização).
- Abscesso subcutâneo frio, associado à técnica incorreta de aplicação da vacina.
- Abscesso subcutâneo quente, associado à contaminação durante o processo de preparo e aplicação da vacina (infecção secundária).

Interações de medicamentos ³

- Imunossupressores: uso concomitante é contraindicado.

Orientações aos pacientes ^{3, 143}

- Informar o médico sobre lesão vacinal ou sintomas, tais como erupções na pele, febre e dor após a vacinação.
- Retornar ao posto de saúde se a ferida no lugar de aplicação da vacina não se abrir até 6 meses após a vacinação, o que requer revacinação; ou se a úlcera provocada pela vacina for maior do que 1 cm; ou se houver aparecimento de sinais de abscesso frio ou quente ou de linfadenopatia no mesmo lado em que a vacina foi aplicada.

Aspectos farmacêuticos ¹⁴⁸

- Sinônima: vacina contra a tuberculose, vacina BCG-ID.
- A vacina contém bactéria viva atenuada (bacilo Calmette-Guérin: BCG), na forma liofilizada, para preparo de solução injetável.
- Estas informações dependem do produtor e do tipo de fator adquirido. Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição e estabilidade da solução.
- Manter sob refrigeração, entre 2 °C a 8 °C e proteger da luz.
- A reconstituição deve ser cuidadosa, para evitar formação de espuma, até obter-se completa homogeneização.
- Após reconstituição, manter sob refrigeração e usar no prazo de 8 horas. Não congelar.

VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2**Apresentação**

- Pó para suspensão injetável.

Indicação ¹⁻³

- Vacina ativa contra febre amarela em adultos e crianças a partir de 9 meses de idade, que vivam em áreas endêmicas ou que pretendam ir para tais regiões, bem como em profissionais que manipulem vírus ou material clínico de casos suspeitos de contaminação.

Contraindicações ¹⁻³

- Doença febril aguda (temperatura acima de 38,5 °C; adiar vacinação).
- História de hipersensibilidade aguda (reação anafilática) a qualquer componente da vacina, incluindo gelatina, proteína de ovos ou de galinha. Protocolo de dessensibilização pode ser executado.
- Disfunções imunitárias (imunodeficiência congênita ou familiar, linfoma, leucemia ou doença maligna generalizada, tratamento imunossupressor com corticosteroides, alquilantes, antimetabólitos ou radiação; protelar ou evitar a vacinação).
- Lactação (ver Apêndice B).
- Disfunção tímica, história de timoma, timectomia, miastenia grave (risco aumentado de doença viscerotrópica associada à vacina).

Precauções ^{1, 2}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - Aids (a vacina pode ser oferecida a pacientes HIV positivos assintomáticos, com contagem de CD4 acima de 200/mm³, que não possam evitar exposição ao vírus da febre amarela; monitorar cuidadosamente em relação a efeitos adversos, inclusive encefalite).
 - crianças com menos de 9 meses de idade (risco de encefalite; contudo, crianças entre 6 e 9 meses de idade podem ser vacinadas em caso de viagem para região de risco, 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).
 - idade acima de 60 anos.
 - histórico de alergia a látex (a rolha perfurável do frasco é de borracha natural).
 - pessoas necessitando de outra vacina de vírus vivo (vacinar no mesmo dia, em regiões anatômicas diferentes, ou com intervalo de pelo menos 4 semanas entre uma e outra vacina).
 - lactação (ver Apêndice B).
- Solução injetável de epinefrina deverá estar disponível para atendimento de eventuais reações anafiláticas ou de hipersensibilidade.
- Anafilaxia pode ocorrer mesmo sem histórico de hipersensibilidade a vacinas; reações de hipersensibilidade a proteínas de galinha, exceto reação anafilática, não excluem a possibilidade de vacinação.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ¹⁻³

- 0,5 mL, por injeção subcutânea profunda, preferentemente na face externa da parte superior do braço. Dose de reforço deve ser repetida a cada 10 anos.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ¹⁻³

- 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 ¹⁻⁴

- Cefaleia e febre (frequentes), encefalite (raro).
- Mialgia, astenia e cansaço (frequentes).

- Linfadenopatia (frequente).
- Urticária (frequente), anafilaxia (raro).
- Endurecimento e reações no lugar da injeção (frequentes).
- Falência de múltiplos órgãos (ou doença viscerotrópica associada à vacina) (muito raro).
- Sinais neurológicos focais e síndrome de Guillain-Barré (muito raros).

Interações de medicamentos ¹⁻³

- Corticoides: vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente) por mais de 2 semanas. A contra-indicação não se aplica a corticoterapia sistêmica, em doses baixas a moderadas, por menos de 2 semanas, bem como a uso tópico ou injetável localizado (intra-articular, bursal ou em tendão). Ver também, abaixo, as recomendações para imunossuppressores.
- Imunossuppressores (ex.: abatacepte, ciclosporina, etanercepte, infliximabe, leflunomida, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, sirolimo, tacrolimo, citostáticos alquilantes e antimetabólitos): aumentam o risco de infecção pelo vírus da febre amarela e/ou reduzem a efetividade da vacinação. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia imunossupressora e a vacinação ou, quando possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento imunossupressor.
- 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. 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.
- 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.

Orientações aos pacientes ^{2, 3, 9}

- Caso ocorram sintomas de anafilaxia (dificuldade para respirar, taquicardia, sensação de queimação ou prurido generalizada, fraqueza súbita e intensa, etc.) ou encefalite (confusão, convulsões, cefaleia grave, 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. Caso a febre persista, 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.
- Ficar atento, pois os efeitos adversos podem ocorrer só 30 dias após a aplicação.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 143, 145, 149}

- Sinônimia: vacina contra febre amarela, vacina de vírus atenuado de febre amarela.
- Estas informações dependem do produtor e do tipo de fator adquirido. Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição e estabilidade da solução.

- Conservar sob refrigeração: -20 °C nas centrais de distribuição, entre 2 e 8 °C em nível local e salas de vacinação.
- No momento da reconstituição, o diluente deverá estar sob a mesma temperatura da vacina (entre 2 e 8 °C).
- Para reconstituir: transferir o diluente com a seringa para o frasco contendo a vacina. Deixar em repouso por 1 a 2 minutos e misturar cuidadosamente até obter suspensão homogênea. Não agitar vigorosamente, pois poderá formar espuma. A vacina reconstituída deverá ser conservada sob refrigeração e usada no prazo máximo de 4 horas. O que não for utilizado neste período deverá ser esterilizado (em autoclave, durante 15 minutos, a uma temperatura de 121 °C a 127 °C, ou em estufa, por duas horas, a 170 °C) e descartado.
- Antes de cada nova administração, o frasco deverá ser cuidadosamente agitado.
- A vacina reconstituída apresenta-se ligeiramente opalescente e amarelada.

VACINA FEBRE TIFOIDE (POLISSACARÍDICA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação

- Solução injetável.

Indicação^{1, 3}

- Vacina ativa contra febre tifoide para os casos de exposição excepcional a *Salmonella typhi* por ocupação profissional (laboratoristas) ou viagem a áreas de risco.

Contraindicações^{3, 147}

- Antecedentes de reação alérgica grave (anafilaxia) a esta vacina.
- Imunodeficiência congênita ou adquirida.
- Neoplasia maligna.
- Tratamento com corticosteroides em doses altas, antineoplásicos, radioterapia e outras terapêuticas imunossupressoras (vacinar após intervalo de pelo menos 3 meses).

Precauções^{3, 147}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - presença de febre, doença infecciosa aguda ou doença crônica descompensada (adiar a vacinação até restabelecimento).
 - distúrbios da coagulação, trombocitopenia e história de hipersensibilidade a vacinas similares.
 - crianças com idade inferior a 2 anos (segurança e eficácia não estabelecidas; uso não recomendado).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração^{1, 3, 147}

- 0,5 mL, por via subcutânea.
- Vacinação de reforço: a cada 2 a 3 anos.

Efeitos adversos^{3, 147}

- Dor no local da aplicação (7%), sensibilidade local (crianças 13%; adultos 93% a 98%), enduração (crianças 2,9%; adultos 5,1% a 18%) e eritema (crianças 6,9%; adultos 3% a 11%).
- Cefaleia (16% a 20%), mal-estar (4,1% a 37%), febre (até 1%).
- Náusea (1,9% a 8,2%).
- Mialgia (2% a 7,4%).
- Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, hipotensão e choque (raros).

Interações de medicamentos ³

- Imunossupressores, incluindo corticosteroides em doses altas e antineoplásicos, ou radioterapia, podem diminuir a resposta imune à vacina.

Orientações aos pacientes ^{3, 147}

- A vacinação não substitui cuidados para evitar contato ou ingestão de alimentos ou água potencialmente contaminados. Orientar sobre medidas higiênicas cotidianas para prevenir contaminação.
- Informar ao profissional do posto de vacinação sobre a presença de febre, doença infecciosa aguda ou doença crônica descompensada.

Aspectos farmacêuticos ^{143, 147}

- A vacina é composta de polissacarídeo purificado extraído do antígeno de superfície da *Salmonella typhi*, inativada por formol ou calor, e tem como conservante o fenol.
- Conservar à temperatura de 2 a 8 °C. Não congelar. Após abertura do frasco, a vacina poderá ser utilizada por até 8 horas, desde que mantida sob refrigeração.
- Não administrar por via intravenosa.

VACINA HEPATITE B (RECOMBINANTE)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2**Apresentação**

- Suspensão injetável.

Indicação ^{1, 3, 120}

- Vacina ativa contra infecção por vírus da hepatite B.

Contraindicações ^{3, 120, 145}

- História de hipersensibilidade aguda grave (anafilaxia) em uso anterior desta vacina.
- Doenças agudas febris graves.

Precauções ³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - esclerose múltipla (risco de exacerbação).
 - comprometimento cardiopulmonar grave.
 - uso de imunossupressores (podem reduzir a efetividade da vacinação).
- Solução injetável de epinefrina deverá estar disponível para atendimento de eventual reação anafilática ou de hipersensibilidade.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1,120, 142, 144}

- 0 a 19 anos de idade: 0,5 mL por dose.
- 20 a 40 anos de idade: 1,0 mL por dose.
- Deve ser administrada por via intramuscular na região do deltoide, 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 prematuros com menos de 33 semanas ou peso inferior a 2.000 g e indivíduos que necessitem de proteção mais rápida ou estejam mais frequentemente expostos à infecção:

- primeira dose: na data de eleição.
- segunda dose: um mês depois.
- terceira dose: 2 meses após a primeira dose.
- quarta dose: 6 meses após a primeira dose.

Efeitos adversos ^{120, 150}

- Dor, rubor, edema, nódulo e febrícula no lugar de aplicação. A intensidade destas reações é relativamente baixa e de curta duração.
- Sintomas semelhantes ao resfriado comum, incluindo febre, cefaleia, náusea, vertigem e fadiga (raros).
- Anafilaxia (rara).

Interações de medicamentos ¹²⁰

- Imunossuppressores: reduzem a efetividade da vacinação. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia imunossupressora e a vacinação ou, quando possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento imunossupressor.
- A vacina pode ser administrada concomitantemente a outras vacinas que constam do Programa Nacional de Vacina, tais como: poliomielite, tríplice bacteriana, sarampo, BCG (esta última deve ser administrada em local diferente).

Orientações aos pacientes ¹²⁰

- 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 farmacêuticos ^{120, 150}

- Sinonímia: Vacina contra Hepatite B (ADNR recombinante).
- A vacina não deve ser administrada por via intravenosa.
- A vacina deve ser agitada fortemente antes do uso.
- Conservar sob refrigeração, entre 2 e 8 °C. Não congelar.
- O antígeno recombinante de superfície (rHBsAg) é purificado por vários métodos físico-químicos e adsorvido por hidróxido de alumínio e contém tiomersal como conservante.

VACINA INFLUENZA (INATIVADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação

- Solução injetável.

Indicações ^{1, 3, 151}

- Profilaxia de influenza em adultos (especialmente profissionais da área de saúde e pessoas a partir de 50 anos), crianças com alto risco de exposição e familiares de pessoas imunossuprimidas.
- Vacina ativa 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, doença crônica (cardíaca, hepática, renal ou respiratória, incluindo asma), além de imunossupressão decorrente do uso de medicamentos ou de doenças (inclusive asplenia e infecção pelo HIV, sintomática ou não, independentemente do estado imunológico).

Contraindicações ^{1, 3, 152}

- Reação adversa grave a dose anterior da vacina (anafilaxia, choque, colapso, convulsão afebril, encefalite, encefalopatia).
- Hipersensibilidade grave a ovos, proteína de aves ou a qualquer outro componente da vacina (os excipientes variam conforme o produtor, verificar a bula do produto).
- Doenças febris agudas, moderadas a graves.

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença em fase aguda (pode limitar a resposta imune; adiar a vacinação).
 - asma (pode ocorrer exacerbação da asma, mas a infecção por influenza apresenta maior risco para pacientes asmáticos, prevalecendo o benefício da vacina).
 - doenças menos graves, com ou sem febre, não contraindicam a vacinação.
 - hemofilia, trombocitopenia ou uso de anticoagulantes (risco de sangramento no lugar da injeção; administrar por via subcutânea; ver esquemas de administração).
 - doença neurológica ativa (adiar vacinação).
 - síndrome de Guillain-Barré no período de 6 semanas após vacinação prévia contra influenza.
 - imunodeficiência por problema genético, doença ou terapia imunossupressora (a resposta imune pode ser reduzida).
- Epinefrina deve estar sempre disponível para administração caso ocorra reação anafilática provocada pela vacina.
- Recomenda-se cuidado especial para não aplicar muito próximo a vaso sanguíneo ou nervo.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3}**Crianças**

- com 9 anos ou mais: dose anual de 0,5 mL.
- com 8 anos ou menos: sem prévia vacinação devem receber 2 doses, com um intervalo de 4 a 6 semanas entre elas, para maximizar a resposta imune.
- de 3 a 8 anos: dose de 0,5 mL.
- de 6 a 35 meses: dose 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 e evitar aplicar no glúteo ou outra área onde haja um tronco importante de inervação.

Adultos

- 0,5 mL, por via intramuscular, na área lateral do músculo deltoide, anualmente, em pessoas de alto risco, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza (inverno).
- Não injetar por via intravenosa, evitar aplicar no glúteo ou outra área onde haja um tronco importante de inervação.
- A via subcutânea é recomendada em pacientes com distúrbio de coagulação.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Início de ação: 6 a 42 dias.
- Duração de ação: 1 ano.

Efeitos adversos ^{1, 3, 147}

- Dor, eritema e enduração no lugar da injeção (10% a 64%) são autolimitados e geralmente regredem em 48 horas.
- Abscessos (infecção secundária ou erros de técnica de aplicação).

- Febre, mal-estar e mialgia são pouco frequentes, mas são mais comuns na primeira vacinação. Tais efeitos podem começar 6 a 12 horas após a vacinação e persistirem por um a dois dias.
- Artralgia e exantema.
- Exacerbação de asma, pneumonite (raros).
- Pericardite (raro).
- Dermatomiosite (raro).
- Hipersensibilidade (raro).
- Síndrome de Guillain-Barré (raro).

Interações de medicamentos ^{1, 3}

- Ciclosporina e outros imunossuppressores: podem reduzir a resposta imune. Quando possível, realizar a vacinação 2 a 4 semanas antes do início da terapia com ciclosporina.
- Corticosteroides: pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente), por mais de 2 semanas, podem ter resposta imunológica inadequada. Estima-se o tempo necessário para recuperação da capacidade de resposta entre 3 meses a 1 ano após retirada do corticosteroide. Se possível, adiar a vacinação em pacientes imunossuprimidos por corticosteroides. 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.
- Dicumarol e varfarina: aumento do risco de hemorragia pela vacina. Monitorar o tempo de protrombina por 2 semanas (ou mais, se houver alteração significativa na função da coagulação) após a vacinação.
- Radioterapia: pode reduzir (ou mesmo anular) a reação imune à vacina.
- 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 nucleico é mais adequada do que o *Western blot*. Também pode haver falsos-positivos nos testes para hepatite C e HTLV 1.
- 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.

Orientações aos pacientes ^{1, 3}

- 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 a dose de paracetamol a ser administrada.
- Procurar atenção médica em caso de reação alérgica com edema ou transtorno respiratório, febre ou mialgia intensas.
- A vacina é considerada compatível com a lactação.

Aspectos farmacêuticos ^{143, 147}

- Sinônimia: vacina contra gripe; vacina contra influenza.
- A vacina contém vírus mortos, fracionados ou em subunidades. Ela é produzida por meio de culturas de vírus em líquido alantoide de embriões de galinha, contendo cepas de sorotipo A e B. Na sua composição entram, ainda, neomicina ou polimixina e tiomersal como conservantes.
- Manter sob refrigeração, entre 2 e 8 °C. Administrar à temperatura ambiente.

- Mantendo-se o frasco em condições assépticas e na temperatura indicada, o produto pode ser utilizado por até 7 dias.
- Estas informações dependem do produtor e do tipo de produto adquirido.
- Antes de administrar verificar se a solução está límpida e agitar o frasco vigorosamente.

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). A vacina contra influenza que integra o Formulário Terapêutico Nacional 2010 não é adequada para outras finalidades ou vias de administração que não aquelas descritas nesta monografia.

VACINA MENINGOCÓCICA AC (POLISSACARÍDICA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação ¹⁵³

- Pó para suspensão injetável.

Indicações ^{1, 153}

- Vacina ativa contra a meningite meningocócica por *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C.
- Septicemia por *Neisseria meningitidis* sorogrupos A e C.

Contraindicações ^{1, 153}

- Febre acima de 38,5 °C.
- Mulheres grávidas, exceto em situação de emergência epidemiológica (ver Apêndice A).
- Pessoas imunossuprimidas por câncer, leucemia, Aids ou pelo uso de imunossupressores.
- Crianças com menos de 6 meses de idade, exceto em situações de emergência epidemiológica.

Precauções ¹⁵³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - após aplicação de outras vacinas (administrar a vacina meningocócica AC com intervalo mínimo de um mês).
 - histórico de enfermidade alérgica individual ou familiar.
- Não aplicar a vacina pela via intravenosa ou intramuscular.
- Epinefrina deve estar sempre disponível para administração caso ocorra reação anafilática provocada pela vacina.

Esquemas de administração ^{1, 153}

Adultos e crianças

- Dose única de 0,5 mL, por via subcutânea, preferentemente na face externa da parte superior do braço.

Efeitos adversos ^{147, 153}

- Dor (25%), edema (14%), eritema (12% a 30%) e desconforto no local da aplicação. Apresentam duração de um a dois dias. Abscessos podem ocorrer por problema com lote da vacina ou por aplicação inadequada.

- Febre baixa tem início em até 48 horas e permanece por 24 a 48 horas. Febre a partir de 38,5 °C (1,8%). Cefaleia, irritabilidade ou sonolência (9%), principalmente em crianças (pouco frequentes).
- Reações alérgicas e alterações neurológicas reversíveis (muito raros). Tendem a desaparecer no prazo de 24 horas após a aplicação. Reação anafilática (muito raro).

Interações de medicamentos ¹⁵³

- Imunossupressores (incluindo corticosteroides, quimioterápicos, radiação): reduzem a resposta imunológica à vacina. Evitar associação.

Orientações aos pacientes ^{3, 153}

- A imunidade é alcançada em 7 a 10 dias após a vacinação, perdurando por até cerca de 3 anos.
- Esta vacina não confere proteção contra outras meningites supurativas.

Aspectos farmacêuticos ^{147, 152, 153}

- Sinonímia: vacina contra meningite A e C; vacina contra meningococo A e C.
- A vacina é constituída por polissacarídeos capsulares purificados dos meningococos dos sorogrupos A e C.
- Manter sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, e ao abrigo de luz direta.
- O diluente que acompanha a vacina também 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.
- Preparo: acrescentar lentamente o diluente ao frasco da vacina liofilizada com auxílio de seringa e agulha estéreis. Agitar suavemente sem deixar que se forme espuma, de maneira a obter uma suspensão uniforme.
- Após reconstituição, a vacina apresenta-se como suspensão translúcida e esbranquiçada, que deve ser utilizada em até 8 horas após o preparo e 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 MENINGOCÓCICA BC (POLISSACARÍDICA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação ^{147, 154}

- Suspensão injetável.

Indicação ¹⁵⁴

- Vacina ativa contra infecção por *Neisseria meningitidis* sorogrupos B e C, nas seguintes situações: crianças a partir de 3 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.

Contraindicações ¹⁵⁴

- Reação prévia de hipersensibilidade ou anafilática grave associada ao uso de qualquer dos componentes desta vacina.
- Doença febril aguda acima de 38,5 °C.

- Processos infecciosos e alérgicos agudos, e enfermidades crônicas em fase de descompensação.
- Surgimento de qualquer reação adversa grave após administração anterior.

Precauções ¹⁵⁴

- Usar com cuidado nos casos de:
 - tratamento imunossupressor ou distúrbios imunológicos (podem não alcançar imunização adequada).
 - gravidez (ver Apêndice A).
- Epinefrina deve estar sempre disponível para administração caso ocorra reação anafilática provocada pela vacina.

Esquemas de administração ¹⁵⁴

- Duas doses de 0,5 mL, por via intramuscular, a partir de 3 meses de idade, com intervalo de 6 a 8 semanas entre elas.
- Administrar por via intramuscular profunda, preferentemente no músculo deltoide. Em crianças com deltoide muito pequeno, a vacina deve ser injetada na face anterolateral da coxa.

Eventos adversos ^{147, 154}

- Dor local (62%), rubor local (14%), tumefação (5%), eritema e enduração (1,8%).
- Abscessos e linfadenite (raros).
- Febre acima de 37,5 °C (23%).
- “Síndrome de reação sistêmica precoce” (raro) ocorre tipicamente dentro de 3 horas após a aplicação da vacina; caracteriza-se por um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tremores, calafrios, febre, cefaleia intensa, vômitos, sonolência, prostração, cianose perioral ou de dedos.
- Cefaleia (7,7%) pode estar associada à febre e vômitos.
- Episódio hipotônico-hiporresponsivo (muito raro), 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.
- Convulsões febris, convulsões afebris e ataxia cerebelar (muito raros), ocorrem nas primeiras 72 horas após a aplicação da vacina.
- Manifestações purpúricas, no lugar de aplicação ou disseminadas (muito raros).
- Urticária, edema de Quincke, exantema e choque anafilático (muito raros).
- Malestar geral e sonolência.

Nota: Normalmente, os eventos são leves e de frequência variável, surgem nas primeiras 24 horas e tendem a desaparecer 72 horas após a vacinação. A incidência de efeitos adversos tende a diminuir após a segunda dose.

Interações de medicamentos ¹⁵⁵

- Imunossupressores (incluindo corticosteroides, quimioterápicos, radiação): reduzem a resposta imunológica à vacina. Evitar associação.
- 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 pacientes ^{1, 155}

- O uso de paracetamol pode ser necessário após administração da vacina, para atenuar o desconforto de eventos adversos.

Aspectos farmacêuticos ^{147, 155}

- Sinônima: vacina contra meningite B e C; vacina contra meningococo B e C.
- A vacina é constituída de proteínas purificadas da membrana externa do meningococo B, conjugadas com polissacarídeos capsulares do meningococo C e adsorvidos em gel de hidróxido de alumínio, tendo o tiomersal como conservante.

- Agite suavemente o conteúdo do frasco antes de extrair cada dose, para assegurar correta homogeneidade.
- Manter sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, ao abrigo da luz. Evitar congelamento.

VACINA MENINGOCÓCICA C (CONJUGADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação ^{1, 150, 155}

- Suspensão injetável.

Indicações ^{1, 150, 155}

- Vacina 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.
- Septicemia por *Neisseria meningitidis* sorogrupo C.

Contraindicações ^{150, 155}

- Prévia reação de hipersensibilidade grave ou anafilática associada ao uso de qualquer dos componentes desta vacina.
- Doença febril aguda (temperatura acima de 38,5 °C); contudo, não está contraindicada em infecção leve no trato respiratório superior.

Precauções ^{150, 155}

- A vacina confere proteção somente contra *N. meningitidis* sorogrupo C. A presença de pequena quantidade de toxoide tetânico não confere proteção contra o tétano.
- Não se justifica teste de gravidez de rotina antes da vacinação, pois não há evidência de qualquer efeito danoso sobre a gravidez.

Esquemas de administração ^{150, 155}

Lactentes

- Três doses de 0,5 mL, por via intramuscular, aos 2, 4 e 6 meses de idade, ou com o mínimo de 4 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 4 semanas entre as doses.

Crianças com mais de 12 meses e adultos

- Recomenda-se dose única de 0,5 mL.

Nota: Em crianças com menos de um ano, a vacina deve ser administrada por via intramuscular, na região anterolateral da coxa; em maiores e adultos, pode-se também optar pela região deltoide. A via subcutânea deve ser empregada em indivíduos com distúrbios hemorrágicos.

Efeitos adversos ^{147, 150, 155}

- Dor, eritema e enduração no lugar da injeção (muito comuns).
- Febre baixa, irritabilidade, anorexia e cefaleia (muito comuns), convulsões (muito raro), sonolência, tontura e síncope.
- Náusea, vômito, diarreia.
- Linfadenopatia.
- Anafilaxia e púrpura (muito raros), broncoespasmo, angioedema e síndrome de Stevens-Johnson (raro), erupção cutânea, urticária e prurido.
- Rigidez do pescoço, mialgia, hipotonia.
- Fotofobia.
- Parestesia, hipoestesia.

- Os efeitos adversos sistêmicos tendem a diminuir com o aumento da idade e os efeitos adversos locais tendem a aumentar com o aumento da idade. Cefaleia é mais comum em adolescentes.

Interações de medicamentos ¹⁴⁷

- Imunossupressores (incluindo corticosteroides, quimioterápicos, radiação): reduzem a resposta imunológica à vacina. Evitar associação.
- A vacina pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, contanto que sejam pontos diferentes de aplicação, e que as vacinas não sejam misturadas na mesma seringa.

Orientação aos pacientes ¹⁵⁵

- O uso de paracetamol pode ser necessário após administração da vacina para atenuar o desconforto de eventos adversos.

Aspectos farmacêuticos ^{147, 150, 155}

- Sinônima: vacina contra meningite C; vacina conjugada contra meningococo C; MncC.
- Cada dose (0,5 mL de suspensão) contém 10 microgramas de polissacarídeo do meningococo C, conjugado a toxoide tetânico ou CRM197. Contém hidróxido de alumínio como adjuvante.
- Armazenar sob refrigeração, entre 2 e 8 °C. Evitar 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 POLIOMIELITE 1, 2 E 3 (ATENUADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação

- Suspensão oral.

Indicação ¹

- Vacina ativa contra poliomielite.

Contraindicações ^{1, 3, 4}

- Febre, infecção respiratória grave, infecção viral, diarreia e vômito (adiar a vacinação).
- Imunodeficiência congênita ou adquirida (incluindo Aids) ou histórico familiar de comprometimento imune.
- Imunossupressão por leucemia, linfoma ou terapia com corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabólitos ou radiação.
- Contactantes diretos de pacientes imunodeprimidos (evitar contato por 4 a 6 semanas após vacinação).
- Hipersensibilidade grave prévia (reação anafilática) a estreptomicina, neomicina, polimixina B ou a própria vacina.

Precauções ^{3, 4}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - portadores assintomáticos do vírus do HIV (considerar a possibilidade da vacinação com vírus inativado).
 - administração concomitante com vacinas contra cólera, febre tifoide ou peste bubônica.

- idosos.
- injeção intramuscular, especialmente de antibiótico (evitar por 30 a 60 dias).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ¹⁴⁴

Crianças

- Três gotas, por via oral, aos 2, 4, 6 e 15 meses de vida. Utilizam-se 2 doses de reforço.

Efeitos adversos ^{3, 4, 143}

- Reação anafilática (raro).
- Paralisia poliomiélica em pessoas saudáveis vacinadas ou pessoas próximas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Febre acima de 39°C.

Interações de medicamentos ^{1, 3}

- Imunossupressores (ex.: abatacepte, ciclosporina, etanercepte, infliximabe, leflunomida, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, sirolimo, tacrolimo, citostáticos alquilantes e antimetabólitos): aumentam o risco de infecção pelo vírus da poliomiélite e/ou reduzem a efetividade da vacinação. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia imunossupressora e a vacinação ou, quando possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento imunossupressor.
- Corticoides: vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente) por mais de 2 semanas. A contra-indicação não se aplica a corticoterapia sistêmica, em doses baixas a moderadas, por menos de 2 semanas, bem como a uso tópico ou injetável localizado (intra-articular, bursal ou em tendão). Ver também, acima, as recomendações para imunossupressores.

Orientações aos pacientes ^{1, 3}

- 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 6 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 ^{3, 4, 149}

- Sinônima: vacina Sabin; vacina contra poliomiélite atenuada; vacina oral contra poliomiélite tipos 1, 2 e 3.
- Armazenar a temperatura de 2 a 8 °C, protegida contra a luz solar direta. Em estoque central, deve ser armazenada à temperatura de -20 °C.

ATENÇÃO: a vacina oral contra poliomiélite, 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 poliomiélite. A amamentação não interfere no sucesso da imunização contra a poliomiélite.

VACINA RAIVA (INATIVADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação

- Pó para solução injetável.

Indicações ^{1-3, 120}

- Vacina ativa contra raiva; profilaxia pré-exposição e tratamento pós-exposição.

Contraindicações ^{2, 3, 120}

- Não há contraindicação específica em caso de profilaxia pós-exposição, considerando-se a gravidade e a letalidade da raiva.
- Reação anafilática à dose anterior da vacina (ou a um de seus componentes) constitui-se em contraindicação 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 ^{1-3, 120, 156}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - efeitos adversos locais ou sistêmicos leves (uma vez iniciada, a profilaxia não deve ser interrompida, controlar com analgésico/antipirético ou anti-inflamatório não-esteróide).
 - reações neurológicas ou anafiláticas graves (avaliar o risco de desenvolvimento da raiva antes de decidir-se pela interrupção da vacina).
 - febre moderada a grave (avaliar o risco de desenvolvimento da raiva antes de decidir-se pelo adiamento da vacinação).
 - hipersensibilidade à neomicina, albumina ou polimixina, bem como a esta ou outras vacinas.
- HIV positivos e portadores da Aids (podem ser vacinados, mas a reação imune pode ser reduzida em caso de imunossupressão).
- distúrbio de coagulação (administrar por via subcutânea profunda).
- administração simultânea com outras vacinas (é possível, mas devem ser aplicadas em locais distintos, preferentemente em lados opostos, ou, pelo menos, a uma distância mínima de 2,5 cm entre eles).
- necessidade de administração simultânea de vacina e imunoglobulina antirraiva (as aplicações deverão ocorrer em sítios diferentes do corpo, com seringas distintas).
- A decisão de realizar profilaxia pós-exposição deve levar em conta a natureza da exposição e o estado do animal agressor.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C.

Esquemas de administração ^{1-3,120, 156}

Adultos e crianças

Profilaxia pré-exposição:

- Administrar uma dose, nos dias 0, 7 e 28 (total de três).
- 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 21º 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: uma dose nos dias 0, 3, 7, 14 e 30 (total de cinco doses), além da imunoglobulina antirraiva no dia 0. A quinta dose pode ser aplicada 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, não é necessária a aplicação de imunoglobulina.

Nota: A dose unitária deverá ser injetada por via intramuscular (ou subcutânea profunda) no braço (músculo deltoide) ou, em crianças pequenas, na porção anterolateral da coxa. Não administrar na região glútea, pois pode reduzir a produção de anticorpos. Uma dose imunizante corresponde a atividade protetora igual ou superior a 2,5 UI.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 120}

- Início da ação: 7 a 10 dias.
- Duração da ação: pelo menos 1 ano.
- Concentração terapêutica: 0,5 UI/mL ou superior (título de anticorpos considerado efetivo pela Organização Mundial da Saúde).

Efeitos adversos ^{1, 3, 120}

- Dor, eritema, endurecimento no lugar da injeção e prurido (frequentes).
- Sensação geral de desconforto (frequente).
- Mialgia (frequente), paralisia temporária (raro).
- Tontura, febre moderada e cefaleia (frequentes), encefalite e meningite (raros).
- Mielite, esclerose múltipla e síndrome de Guillain-Barré (raros).
- Náusea e dor abdominal (frequentes).
- Artralgia (frequente).
- Hipersensibilidade (raro).

Interações de medicamentos ^{3, 120, 156}

- 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.
- Corticoides: pode haver redução da resposta imune devido à imunossupressão. O tempo estimado para a recuperação da capacidade de resposta imunológica é de 3 meses a 1 ano após retirada do corticosteroide. Se possível, adiar a vacinação. 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.
- Vacina antitetânica, imunoglobulina humana antirrábica e soro antirrábico podem ser administrados concomitantemente, em diferentes sítios.

Orientações aos pacientes ³

- 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.
- Esclarecer que não há associação com má-formação fetais e que o benefício de prevenir a doença supera qualquer risco eventual na gravidez.
- Atentar para a ocorrência de tontura; caso se manifeste, não dirigir nem operar máquinas que envolvam risco.
- Procurar atenção médica em caso de reação alérgica com edema ou transtorno respiratório, ou outra reação grave.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 120, 156}

- Manter sob refrigeração, entre 2 e 8 °C e proteger da luz. Não congelar.
- Estas informações dependem do produtor e do tipo de produto adquirido. Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição e estabilidade da solução.
- Reconstituir apenas com o diluente fornecido pelo produtor e agitar fortemente.
- A solução deve ser límpida e isenta de partículas suspensas.
- Aplicar imediatamente após a reconstituição e destruir em seguida a agulha utilizada.
- Não administrar por via intravenosa.

ATENÇÃO: 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.

VACINA ROTAVÍRUS HUMANO G1P1[8] (ATENUADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2**Apresentação**

- Pó para solução oral.

Indicação ^{1, 3}

- Vacina ativa contra gastroenterite viral por rotavírus.

Contraindicações ^{3, 147}

- Histórico de hipersensibilidade grave (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo e choque anafilático) à vacina de rotavírus ou a qualquer de seus componentes.
- Imunodeficiência congênita ou adquirida (incluindo Aids), e tratamentos com imunossuppressores, corticosteroides, citostáticos e radioterapia.
- Crianças com histórico de alguma doença gastrointestinal crônica, má-formação congênita do trato digestório, história prévia de invaginação intestinal ou predisposição para intuscepção.

Precauções ^{3, 147}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - crianças com problemas gastrintestinais, inclusive congênitos, com dificuldade para ganhar peso (eficácia e segurança não foram estabelecidas).
 - crianças com quadro de gastroenterite e vômitos (adiar a vacinação; contudo, vacinar se for diarreia leve e sem desidratação).
 - crianças submetidas a transfusão sanguínea ou que receberam derivados de sangue (inclusive imunoglobulinas) nos últimos 42 dias (imunocompetência alterada).
 - crianças em contato próximo com pessoas imunossuprimidas.
 - vacinas e imunoglobulinas concomitantes.
 - hipersensibilidade a latex (o aplicador oral contém borracha natural).
 - ocorrência de regurgitação (não repetir a vacinação).
- Não administrar a vacina ante um quadro febril agudo, moderado a grave; contudo, febre leve não contraindica seu uso.

Esquemas de administração ¹⁴⁴**Crianças com idade de 6 semanas ou mais**

- Duas doses, uma no 2º mês de vida e outra no 4º.

- O esquema de duas doses deve ser completado antes de a criança completar 24 semanas de vida (preferentemente antes de 16 semanas).

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Início de ação: 3 a 5 semanas.
- Duração de ação: até 2 anos.
- A administração de alimentos não interfere na biodisponibilidade.

Efeitos adversos ^{3, 147}

- Diarreia (3% a 4%), flatulência (2,2%), gastroenterite (0,2%), vômito (8% a 13%) e dor abdominal (comuns).
- Anorexia (21% a 5%), irritabilidade (42% a 52%) e febre (25% a 28%).
- Exantema (raro).
- Espasmos musculares (raro).
- Bronquiolite (raro), tosse (28% a 31%).
- Desidratação (0,02%).
- Doença de Kawasaki (0,035%).
- Invaginação intestinal: emergência médica é caracterizada por dor abdominal intensa e intermitente, evoluindo para obstrução intestinal com náuseas, vômitos e distensão abdominal.

Interações de medicamentos ³

- Imunossupressores (ex.: abatacepte, ciclosporina, etanercepte, infliximabe, leflunomida, micofenolato de mofetila e micofenolatos de sódio, sirolimo, tacrolimo, citostáticos alquilantes e antimetabólitos): aumentam o risco de infecção pelo rotavírus e/ou reduzem a efetividade da vacinação. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia imunossupressora e a vacinação ou, quando possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento imunossupressor.
- Corticoides: vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente) por mais de 2 semanas. A contra-indicação não se aplica a corticoterapia sistêmica, em doses baixas a moderadas, por menos de 2 semanas, bem como a uso tópico ou injetável localizado (intra-articular, bursal ou em tendão). Ver também, acima, as recomendações para imunossupressores.
- Vacina oral contra poliovírus deve ser intervalada pelo menos por 2 semanas (antes ou depois).

Orientações aos pacientes ^{2, 3}

- Pelo risco de excreção dos vírus provenientes da vacina nas fezes, os cuidadores deverão ter especial atenção em lavar as mãos após trocar fraldas de criança recém-vacinada, especialmente se no domicílio houver pessoa imunodeprimida.
- Contatar o médico se a criança apresentar sintomas de intussuscepção (vômito persistente, fezes sanguinolentas, fezes escuras ou cólica intensa).

Aspectos farmacêuticos ^{3, 147}

- Manter sob refrigeração, entre 2 e 8 °C, e proteger da luz. Não congelar.
- Sinônimia: vacina oral de rotavírus humano.
- A vacina é elaborada com vírus isolados de humanos e atenuada para manter a capacidade imunogênica, porém não patogênica. A vacina é monovalente, ou seja, a cepa utilizada possui apenas um sorotipo em sua composição, que é o G1[P8] da cepa RIX4414.
- Estas informações dependem do produtor e do tipo de produto adquirido. Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição e estabilidade da suspensão.
- A reconstituição deve ser feita com diluente à temperatura ambiente. A suspensão da vacina deve ser usada em até 24 horas.
- Não administrar por via intramuscular ou intravenosa.

VACINA SARAMPO (ATENUADA)

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação

- Pó para solução injetável.

Indicação ^{1, 3}

- Vacina ativa contra sarampo.

Contraindicações ^{1, 3}

- Crianças com menos de 6 meses de idade.
- Hipersensibilidade à gelatina ou ovos, ou histórico de anafilaxia com uso de neomicina.
- Discrasias sanguíneas ou neoplasias de tecido ósseo ou linfático.
- Imunodeficiência congênita, hereditária ou adquirida.
- Incluindo Aids, linfoma, leucemia ou doença maligna generalizada; tratamento com imunossuppressores, corticosteroides, alquilantes, antimetabólitos ou radiação (evitar ou protelar a vacinação).
- Febre moderada a grave.

Precauções ^{1, 3, 156}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - histórico de hipersensibilidade a ovos (a validade da realização de testes cutâneos é duvidosa e o risco de reações alérgicas graves 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).
 - histórico 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.
 - trombocitopenia (pode exacerbar essa condição) ou histórico de trombocitopenia associada a dose anterior da vacina (realizar teste imunológico para avaliação da necessidade de dose adicional).
 - necessidade de administrar duas vacinas de vírus vivos não disponíveis em associação (aplicar ambas no mesmo dia, com seringas distintas e em regiões anatômicas diferentes, ou manter um intervalo de no mínimo três semanas entre elas).
 - crianças com doença renal grave e submetidas à hemodiálise (ver Apêndice D).
- Adiar a vacinação em caso de doença aguda que possa limitar a resposta imune.
- Adiar a vacinação por pelo menos 3 meses após transfusão de sangue ou plasma, ou administração de imunoglobulinas.
- 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 contraindicações ou sinais clínicos de imunossupressão (especialmente em crianças com menos de 1 ano de idade, a contagem de CD4 não é, isoladamente, considerada um critério seguro para avaliação do *status* imune).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração ^{1, 3, 144}

Observações

- 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.

- 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, preferentemente na parte externa do antebraço; em crianças pequenas, pode ser administrada no músculo anterolateral da coxa.
- Primeira dose é administrada aos 12 meses de idade e a dose de reforço entre 4 e 6 anos. A dose de reforço pode ser com esta vacina ou com a vacina combinada.
- Crianças HIV positivas devem receber uma dose da vacina aos 6 meses de idade e outra aos 9 meses.

Adultos

- 0,5 mL, por via subcutânea, preferentemente na parte externa do antebraço.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ⁹

- 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, 3}

- Exantema (5%) e síndrome de Stevens-Johnson (raro).
- Diarreia (frequente).
- Febre (5 a 15%), tontura e cefaleia (frequentes), ataxia, convulsões (incluindo febris), encefalopatia, encefalite e síndrome de Guillain-Barré (raros).
- Trombocitopenia (raro).
- Anafilaxia (raro).
- Visão dupla (raro).
- Linfadenopatia local (raro).
- Inchaço e dor intensos no local da aplicação (raros).

Interações de medicamentos ^{1, 3, 156}

- Corticoides: vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente) por mais de 2 semanas. A contraindicação não se aplica a corticoterapia sistêmica, em doses baixas a moderadas, por menos de 2 semanas, bem como a uso tópico ou injetável localizado (intra-articular, bursal ou em tendão). Ver também, acima, as recomendações para imunossupressores.
- Imunoglobulinas: reduzem a resposta imune à vacina. Administrar a vacina 2 a 3 semanas (imunoglobulina anti-D, 4 semanas) antes ou 3 a 11 meses após o uso de imunoglobulinas. Em caso de necessidade, por exposição iminente, pode-se administrar simultaneamente com imunoglobulina, mas em sítio distante daquele onde a imunoglobulina for aplicada, porém, a resposta imune pode ficar prejudicada, recomendando-se o monitoria 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).
- Imunossupressores (ex.: abatacepte, ciclosporina, etanercepte, infliximabe, leflunomida, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, sirolimo, tacrolimo, citostáticos alquilantes e antimetabólitos): aumentam o risco de infecção pelo vírus do sarampo e/ou reduzem a efetividade da vacinação. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia imunossupressora e a vacinação ou, quando possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento imunossupressor.

- 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, 3, 144}

- As pacientes deverão ser orientadas a evitar gravidez por pelo menos 3 meses após a vacinação.
- A vacinação é compatível com a lactação.
- A segunda dose da vacina deve ser administrada pelo menos 30 dias após a primeira.
- Outras vacinas devem ser administradas com intervalo de pelo menos um mês antes ou após esta vacina.
- A vacinação deve ter intervalo de pelo menos 3 meses após a administração de sangue, plasma sanguíneo ou imunoglobulinas.
- 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 ^{3, 9}

- Sinônima: vacina de vírus vivos contra sarampo; vacina contra sarampo.
- 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 produtor de outra maneira. Durante o transporte, o produto eventualmente poderá ser congelado.
- Estas informações dependem do produtor e do tipo de fator adquirido. Observar orientação específica do produtor quanto a reconstituição, diluição e estabilidade da solução.
- 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.
- 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 antissépticos, pois os mesmos podem inativar a vacina. Reconstituir apenas com o diluente fornecido pelo produtor.

VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA

Rogério Hoefler

Na Rename 2010: item 7.2

Apresentação

- Solução injetável.

Indicação ¹

- Vacina ativa contra sarampo, caxumba e rubéola.

Contraindicações ^{1, 3}

- Administração da segunda dose no caso de ocorrência de efeito adverso grave (anafilaxia, colapso, choque, encefalite, encefalopatia ou convulsão afebril) após a administração da primeira dose.

- Gravidez (ver Apêndice A).
- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina e ao ovo.
- Imunodeficiência congênita.
- Uso de imunossupressores, corticoterapia em doses elevadas, agentes alquilantes, antimetabólitos e radioterapia.
- Perda de fluido cerebroespinal.
- Leucemia, linfoma ou malignidade generalizada.
- Tuberculose ativa não tratada.
- Doença febril grave.

Precauções ^{1, 3}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - dano cerebral ou histórico de convulsões.
 - histórico de dermatite de contato à neomicina.
 - ocorrência de exantema entre 7 e 25 dias após a vacinação (evitar contato direto com indivíduos imunodeprimidos durante o período do exantema).
 - hemofilia e trombocitopenia (risco de sangramento no local da aplicação; não administrar a vacina pela via intramuscular; usar via subcutânea).
 - falta de sensibilidade ao teste da tuberculina.
 - HIV positivos.
- Adiar a vacinação em caso de doença aguda, moderada a grave, ou transtorno sistêmico, com ou sem febre, que possam limitar a resposta imunológica.
- Evitar gravidez por 4 semanas após a vacinação.
- Adiar a vacinação, por pelo menos 3 meses, após transfusão de sangue e administração de imunoglobulinas, exceto para puérperas que tenham recebido imunoglobulina anti-Rho(D) e que estejam Suscetíveis à rubéola.

Esquemas de administração ^{1, 3, 144}

Crianças

Imunização primária

- 12 a 15 meses: 0,5 mL, por via intramuscular profunda ou subcutânea.

Reforço da imunização

- 4 a 6 anos que tenham tomado a primeira dose: 0,5 mL, por via intramuscular profunda ou subcutânea.

Profilaxia em crianças Suscetíveis após exposição ao sarampo

- maiores de 1 ano: 0,5 mL, por via intramuscular profunda ou subcutânea, em até 72 horas após o contato.

Surto de caxumba

- 1 a 4 anos: deve-se administrar uma dose da vacina, 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.

Adultos

Profilaxia em pessoas Suscetíveis após exposição ao sarampo

- 0,5 mL, por via intramuscular profunda ou subcutânea, em até 72 horas após o contato.

Efeitos adversos ^{1, 3}

- Febre (comum), mal-estar, exantema, dermatite no lugar da injeção durante 2 a 3 dias pós-vacina, geralmente uma semana após administração da primeira dose, em 3 a 10% dos casos em crianças.
- Reações locais, como inflamação, linfadenite (comum) e abscesso estéril.
- Náusea, vômito e diarreia.
- Resfriado (comum) e pneumonia.
- Meningite asséptica (raro).
- Artralgia, artrite e mialgia em mulheres adultas (12% a 26%).

- Ataxia cerebelar, fadiga, irritabilidade, sonolência, cefaleia, parestesias, polineurite, polineuropatia (raro), neurite óptica, encefalopatia, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré.
- Dilatação da parótida (ocasional).
- Orquite (processo inflamatório ou infeccioso envolvendo o testículo)
- Púrpura trombocitopênica idiopática (raro).
- Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia (raro).
- Síndrome de Stevens-Johnson.

Interações de medicamentos ^{1, 3}

- Corticosteroides: vacinas de vírus vivos não devem ser administradas a pacientes recebendo acima de 10 mg de prednisona (ou equivalente) por mais de 2 semanas. A contraindicação não se aplica a corticoterapia sistêmica, em doses baixas a moderadas, por menos de 2 semanas, bem como a uso tópico ou injetável localizado (intra-articular, bursal ou em tendão). Ver também, abaixo, as recomendações para imunossuppressores.
- Imunoglobulinas: reduzem a resposta imune à vacina. Administrar a vacina 2 a 3 semanas (imunoglobulina anti-D, 4 semanas) antes ou 3 a 11 meses após o uso de imunoglobulinas. Em caso de necessidade, por exposição iminente, pode-se administrar simultaneamente com imunoglobulina, mas em sítio distante daquele onde a imunoglobulina for aplicada, porém, a resposta imune pode ficar prejudicada, recomendando-se o monitoria 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).
- Imunossuppressores (ex.: abatacepte, ciclosporina, etanercepte, infliximabe, leflunomida, micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio, sirolimo, tacrolimo, citostáticos alquilantes e antimetabólitos): aumentam o risco de infecção pelo vírus do sarampo e/ou reduzem a efetividade da vacina. Recomenda-se um intervalo de 3 meses a 1 ano entre o encerramento da terapia imunossupressora e a vacinação ou, quando possível, a vacina deve ser administrada 2 a 4 semanas antes do início do tratamento imunossupressor.
- Vacina polissacarídica contra meningococo: causa diminuição da efetividade da vacina contra sarampo. A administração dessas vacinas deve ser separada em 1 mês.

Orientações aos pacientes ¹

- Em caso de ocorrência de febre pós-vacina em crianças, pode-se administrar paracetamol, seguida de uma segunda dose 4 a 6 horas após a primeira. Se a febre persistir após a segunda dose de paracetamol, deve-se procurar um médico.
- Orientar para evitar concepção até 4 semanas após vacinação

Aspectos farmacêuticos ^{3, 145}

- Sinônima: vacina contra rubéola, sarampo e caxumba; vacina tríplice viral contra sarampo, rubéola e caxumba; SRC.
- Armazenar o pó para injeção sob refrigeração, entre 2 a 8 °C antes de reconstituição. O diluente pode ser armazenado na mesma temperatura que o pó ou à temperatura ambiente. Após a reconstituição, armazenar em frasco escuro, sob refrigeração e descartar após 8 horas.
- Se for usado álcool ou qualquer outro desinfetante para limpar o lugar da injeção, deve-se esperar que o mesmo evapore, pois pode ocorrer inativação da vacina viva.

- A vacina contém neomicina como conservante, e gelatina hidrolisada, sorbitol ou albumina humana como estabilizantes. Também contém o corante vermelho de fenol.

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 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.

VALPROATO DE SÓDIO OU ÁCIDO VALPROICO

Rogério Aparecido Minini dos Santos

Na Rename 2010: itens 13.1, 13.2

Apresentações

- Comprimido ou 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 ^{1-4, 9}

- Episódio convulsivo mioclônico e tônico-clônico.
- Estado de ausência epilética, simples ou complexa.
- Estado de grande mal epilético.
- Mal epilético parcial complexo.
- Transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco)

Contraindicações ^{1-4, 9}

- Hipersensibilidade ao valproato de sódio ou ao ácido valproico.
- Doença hepática ativa, disfunção hepática significativa, ou história familiar de hepatopatias.
- Encefalopatia hepática ou distúrbios no ciclo da ureia não diagnosticados.
- Porfíria.

Precauções ^{1, 2, 4-6}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - doença hepática; crianças com menos de 2 anos de idade; uso concomitante de vários anticonvulsivantes; distúrbios metabólicos congênitos; doenças orgânicas de origem cerebral; e epilepsia grave acompanhada de retardo mental (aumento do risco de hepatotoxicidade).
 - pancreatite fulminante.
 - lactação.
 - descontinuação em pacientes epiléticos (deve ser gradual; suspensão abrupta pode desencadear estado epilético).
 - traumatismo craniano (não usar o fármaco).
 - ataxia, vômito cíclico, letargia, irritabilidade, retardo mental não explicado, concentrações plasmáticas elevadas de amônia ou glutamina, baixas concentrações de ureia sérica.
 - história de encefalopatia.
 - terapia com altas doses (acima de 50 mg/kg/dia).
 - até 40 dias do início do tratamento (podem ocorrer do reações de hipersensibilidade).

- pacientes com potencial para hemorragias ou em uso de anticoagulantes.
- insuficiência renal.
- lupus eritematoso sistêmico.
- A função hepática deve ser monitorada antes e durante os primeiros 6 meses da terapia.
- Pode ocorrer pancreatite, por vezes com risco de morte.
- Categoria de risco na gravidez (FDA): D (Ver Apêndice A).

Esquema de administração ^{3, 4, 9}

Observação: As doses de valproato de sódio apresentadas na sequência são expressas como ácido valproico.

Crianças

Estado de ausência epiléptica, simples ou complexa

- Dose inicial: 15 mg/kg/dia, por via oral, aumentando de 5 a 10 mg/kg/dia em intervalos semanais, até que os efeitos terapêuticos sejam alcançados ou ocorram efeitos adversos, se a dose diária ultrapassar 250 mg as doses devem ser divididas. Dose máxima: 60 mg/kg/dia.

Estado de mal epiléptico parcial complexo

- Como monoterapia ou terapia adjuvante: 10 a 15 mg/kg/dia, por via oral, podendo a dose ser aumentada em 5 a 10 mg/kg/dia semanalmente, até alcançar o efeito farmacológico esperado ou surgimento de efeitos adversos; se a dose diária ultrapassar 250 mg, dar em doses divididas.
- Conversão para monoterapia: reduzir a dose do anticonvulsivante usado concomitantemente em cerca de 25% a cada 2 semanas, iniciando ao final da primeira semana em que o valproato for adicionado.

Nota: Como anticonvulsivante, as doses usuais sugeridas para crianças são:

- 10 a 20 kg de peso: inicialmente 20 mg/kg/dia, por via oral, em doses divididas, podendo ser aumentadas de acordo com o monitoria das concentrações plasmáticas e dos parâmetros bioquímicos e hematológicos correspondentes.
- Acima de 20 kg de peso: inicialmente 400 mg/dia (20 a 30 mg/kg/dia), por via oral, em doses divididas. Dose máxima: 35 mg/kg/dia.

Adultos

Convulsões mioclônicas e tônico-clônicas (adjuvante)

- Dose inicial: 10 a 15 mg/kg/dia, por via oral, podendo a dose ser aumentada em 5 a 10 mg/kg/dia semanalmente, até alcançar o efeito farmacológico esperado ou surgimento de efeitos adversos; se a dose diária ultrapassar 250 mg, dar em doses divididas.

Estado de ausência epiléptica, simples ou complexa

- Dose inicial: 15 mg/kg/dia, por via oral, podendo a dose ser aumentada em 5 a 10 mg/kg/dia semanalmente, até alcançar o efeito farmacológico esperado ou surgimento de efeitos adversos; se a dose diária ultrapassar 250 mg, dar em doses divididas. Dose máxima: 60 mg/kg/dia

Estado de mal epiléptico parcial complexo

- Como monoterapia ou terapia adjuvante: 10 a 15 mg/kg/dia, por via oral, podendo a dose ser aumentada em 5 a 10 mg/kg/dia semanalmente, até alcançar o efeito farmacológico esperado ou surgimento de efeitos adversos; se a dose diária ultrapassar 250 mg, dar em doses divididas.
- Conversão para monoterapia: reduzir a dose do anticonvulsivante usado concomitantemente em cerca de 25% a cada 2 semanas, iniciando ao final da primeira semana em que o valproato for adicionado.

Transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco)

- Dose inicial: 20 mg/kg/dia, por via oral. Ajustar a dose para mais ou para menos até alcançar o efeito terapêutico desejado. A concentração plasmática ótima para o efeito terapêutico está em torno de 80 mg/L.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4}

- Absorção: completa; torna-se lenta, mas não incompleta quando o valproato é dado com alimentos.
- Tempo para pico de concentração: 1,2 horas.
- Pico do efeito: geralmente em 2 semanas.
- Concentração plasmática desejada: 50 a 150 microgramas/mL.
- Distribuição: cerca de 10% das concentrações plasmáticas alcançam o líquido cérebro-espinhal. O valproato atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.
- Metabolismo: hepático, rápido; pode ser alterado pelo uso concomitante de outros fármacos anticonvulsivantes.
- Excreção: renal (70 a 80%) na forma conjugada.
- Meia-vida: de 6 a 17 horas.
- Pode ser extraído por hemodiálise e diálise peritoneal.

Efeitos adversos ³

- Alopecia (5% a 6%), exantema (3%).
- Aumento do apetite (2%), diminuição do apetite (12%), ganho de peso (6%), perda de peso (6%).
- Dor abdominal (5% a 17%), obstipação (4%), diarreia (5% a 7%), indigestão (4%), náuseas (7% a 34%), vômitos (9% a 20%); pancreatite fulminante.
- Dores nas costas (2%).
- Amnésia (4%), astenia (3% a 20%), ataxia (7%), vertigem (6% a 12%), cefaleia (10%), sonolência (7% a 16%), tremor (9% a 19%); distúrbios no pensamento (6%), alterações do humor (2%); bronquites (4%); febre (2%).
- Ambliopia (3%), visão embaçada (3%), diplopia (7%).
- Doenças infecciosas (6%) e *influenza* (3%).
- Trombocitopenia dose dependente (27%).
- Hepatite, insuficiência hepática (incidência geral 1/10.000); com risco aumentado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Interações de medicamentos ³

Observação: as interações aqui relatadas são consideradas as mais importantes (graves e bem documentadas) pelo seu início insidioso e gravidade de efeito. Informações complementares devem ser obtidas na literatura.

- Aciclovir, ritonavir: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de valproato e potencial aumento das convulsões. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato; pode ser necessário aumento de dose. Considerar a substituição do aciclovir por outro antiviral.
- Ácido acetilsalicílico: pode resultar no aumento da concentração de valproato livre. Uma única dose não representa problemas, entretanto, com doses repetidas, monitorar a concentração plasmática do valproato de sódio.
- Betamiprona: pode resultar na diminuição da eficácia do valproato de sódio. Evitar o uso concomitante.
- Carbamazepina: pode resultar em toxicidade pela carbamazepina e redução da efetividade do valproato. Monitorar para sinais de toxicidade pela carbamazepina. Monitorar concentração plasmática de ambos os fármacos, incluindo o metabólito epóxido da carbamazepina. Se necessário, a dose de valproato deve ser aumentada.
- Carbapenênicos: pode resultar na redução da concentração sérica do valproato de sódio. A coadministração pode resultar em concentrações reduzidas do valproato de sódio e, possivelmente, uma perda de controle de crises.
- Clomipramina: pode resultar no aumento da toxicidade pela clomipramina. Monitorar as concentrações plasmáticas de clomipramina para evitar sobre-dose.

- Colestiramina: pode resultar na redução das concentrações plasmáticas de valproato. Se o uso concomitante for necessário, administrar a colestiramina no mínimo 3 horas após o valproato. Monitorar o paciente para a efetividade do valproato.
- Eritromicina: pode resultar em toxicidade ao valproato de sódio (depressão do sistema nervoso central e convulsões). Caso eritromicina e ácido valproico sejam utilizados concomitantemente, acompanhar paciente para sinais de toxicidade ao valproato. Monitorar as concentrações séricas de ácido valproico durante e após a terapia com eritromicina.
- Etossuximida: pode resultar no aumento do risco de toxicidade pela etossuximida. Monitorar para alterações nas concentrações plasmáticas de ambos os fármacos.
- Felbamato: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de valproato. A redução da dose do valproato pode ser necessária.
- Fenitoína: pode resultar na alteração das concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Monitorar o paciente quanto à eficácia e efeitos tóxicos da fenitoína. Se possível, o monitoria das concentrações plasmáticas de fenitoína na forma livre (não ligada a proteínas plasmáticas) deve ser feito. O desejado é que na fase de equilíbrio estável, concentrações normais para ambos os fármacos sejam atingidas.
- Fenobarbital: pode resultar em efeitos tóxicos ao fenobarbital ou diminuição da eficácia ao valproato de sódio. Com a adição de ácido valproico em um paciente estabilizado com fenobarbital, o paciente deve ser monitorado para sinais de toxicidade. Pode ser necessário reduzir a dose do fenobarbital, em alguns casos. Devido ao aumento de metabolismo do ácido valproico, determinações periódicas de ácido valproico e barbiturato devem ser consideradas.
- *Ginkgo biloba*: pode resultar na redução da efetividade do valproato. Evitar o uso concomitante.
- Lamotrigina: pode resultar no aumento da meia-vida da lamotrigina, determinando toxicidade deste fármaco e aumento do risco de exantema fatais. Se o uso concomitante for necessário, a dose de lamotrigina deve ser ajustada a cada 2 semanas até que o efeito terapêutico seja alcançado, sem que os efeitos adversos graves tenham surgido.
- Lorazepam: pode resultar no aumento das concentrações de lorazepam. A dose de lorazepam deve ser reduzida em 50%. Ainda assim, monitorar o paciente para exacerbação do efeito do lorazepam.
- Mefloquina: pode resultar na perda de controle das convulsões. Monitorar as concentrações plasmáticas de valproato. Ajustar a dose deste fármaco, se necessário. Monitorar o paciente para o controle das convulsões.
- Nortriptilina: pode aumentar a concentração sérica da nortriptilina. Monitorar os níveis séricos de nortriptilina.
- Oxcarbazepina: pode resultar na redução da efetividade desta. Monitorar o paciente para efeitos terapêuticos da oxcarbazepina.
- Primidona: pode determinar depressão grave do sistema nervoso central. Pacientes fazendo uso concomitante devem ser monitorados para neurotoxicidade. Se necessário, a dose de primidona deve ser diminuída.
- 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.
- Zidovudina: pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas da zidovudina, e consequente toxicidade. Monitorar o paciente para sinais de toxicidade pela zidovudina. Pode ser necessária a redução da dose deste fármaco, e ajuste quando da descontinuação do valproato.

Orientações aos pacientes ^{3, 9}

- Antes de iniciar o tratamento é importante identificar: história prévia de hipersensibilidade ao ácido valproico e seus derivados, doenças hepáticas, doenças no pâncreas, distúrbios no sangue, gravidez e lactação, história familiar de distúrbios no ciclo da ureia e mortes infantis não explicadas.
- Mulheres em idade fértil tomando valproato devem utilizar métodos seguros de contracepção.
- Nenhum medicamento de ser tomado junto com valproato sem o conhecimento de seu médico, incluindo medicamentos fitoterápicos e chás.
- Não consumir bebida alcoólica.
- Tomar o medicamento com alimentos para diminuir a irritação gástrica.
- Os comprimidos de valproato não devem ser mastigados, quebrados ou triturados.
- O valproato pode causar sonolência e diminuição do estado de alerta, portanto, pacientes que apresentam esses sintomas devem evitar dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.
- Não usar de bebidas alcoólicas durante o tratamento com valproato.
- Na epilepsia, a parada abrupta do uso de valproato pode desencadear o estado epilético (convulsões múltiplas e contínuas sem intervalos de consciência entre elas).
- Atenção a 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. Na ocorrência desses sintomas procurar imediatamente o médico.

Aspectos farmacêuticos ³

- Armazenar sob temperatura ambiente entre 15 e 30°C, proteger da luz, umidade e calor excessivo.

ATENÇÃO: mortalidade por insuficiência hepática tem ocorrido em pacientes que fazem uso de valproato de sódio e outros derivados do ácido valproico. O risco de hepatotoxicidade fatal é maior em crianças com 2 anos e menos de idade, em pacientes que fazem uso concomitante de vários anticonvulsivantes, retardo mental ou doença orgânica de origem cerebral. Este risco diminui consideravelmente com a progressão da idade. Testes de função hepática devem ser realizados em todos os pacientes que irão receber valproato, e periodicamente nos primeiros seis meses de tratamento. Casos de pancreatite fulminante têm sido relatados com o uso de valproato, independente do período de uso e da idade do paciente. Este fármaco apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isso é necessário uma pesquisa específica sobre este aspecto ao avaliar a terapia com este fármaco.

VANCOMICINA (ver CLORIDRATO DE VANCOMICINA)

VARFARINA SÓDICA

Orozimbo Henriques Campos Neto

Na Rename 2010: item 15.2

Apresentação

- Comprimidos 1 mg e 5 mg

Indicações ¹⁻³

- Tratamento subsequente à administração de heparina em embolia pulmonar, trombose venosa profunda e outras doenças tromboembólicas.
- Prevenção secundária de acidente vascular cerebral presumivelmente de origem cardioembólica, particularmente em pacientes com fibrilação atrial de alto risco embólico.
- Prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com válvulas mecânicas cardíacas (em associação com ácido acetilsalicílico em baixas doses).
- Ataque isquêmico transitório.

Contraindicações ^{1-3, 9}

- Gravidez. Categoria de risco na gravidez (FDA): X (ver Apêndice A).
- Abortamento, eclampsia e pré-eclampsia (risco aumentado para hemorragia).
- Úlcera péptica.
- Hipertensão grave ou maligna (risco aumentado para hemorragia cerebral).
- Endocardite bacteriana, pericardite e derrame pericárdico.
- Sangramento ativo no trato respiratório, geniturinário ou gastrointestinal.
- Aneurisma cerebral e dissecação da aorta (risco aumentado para hemorragia incontrolável).
- Anestesia (bloqueio regional maior ou lombar).
- Trombocitopenia, hemofilia, doenças com tendências hemorrágicas, como leucemia, policitemia *vera* ou púrpura (risco aumentado para hemorragia).
- Cirurgias recentes no sistema nervoso central, globo ocular, ou trauma com grande superfície aberta (risco aumentado para hemorragia incontrolável).
- Punção espinhal ou outros procedimentos com potencial para sangramento incontrolável.

Precauções ^{1-3, 9}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - cirurgia recente.
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - lactação (ver Apêndice B).
 - vasculite, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes melito grave, cateter de demora, anemia, doença cerebrovascular, doença coronária grave, hipertensão grave, câncer (aumento de risco hemorrágico).
 - doenças infecciosas ou distúrbios da flora intestinal (podem aumentar a resposta à varfarina).
 - durante e após procedimentos cirúrgicos odontológicos (risco de hemorragia localizada; avisar o dentista antes da cirurgia).
 - deficiência de proteína C, conhecida ou suspeita (pode aumentar o risco de necrólise tissular induzida pelo anticoagulante).
 - ingestão de alimentos ricos em vitamina K (reduz resposta à varfarina).
 - idosos ou enfraquecidos (maior risco de hemorragia; as doses de manutenção para idosos devem ser menores que as usualmente recomendadas para adultos jovens).
 - crianças (segurança e eficácia não foram estabelecidas).
- Dieta, medicamentos (inclusive plantas medicinais), ambiente e estado físico influenciam a resposta à varfarina.
- Evitar suco de amora (risco de potencialização do efeito anticoagulante da varfarina).
- No início da terapia, monitorar tempo de protrombina (TP) e/ou a razão normalizada internacional (RNI), para ajustes de doses, diariamente ou em dias alternados; na manutenção, as determinações de TP/RNI podem ser realizadas a cada 12 semanas. Determinações adicionais da TP/RNI são re-

comendadas em caso de troca de marca ou formulação do medicamento, e sempre quando outros medicamentos são iniciados; a acompanhamento não é feita durante terapia de manutenção com doses baixas e fixas.

- A duração da terapia anticoagulante oral é variada, recomendando-se tempo mínimo de três meses na prevenção secundária após o primeiro episódio tromboembólico e duração indefinida em pacientes com mais de um episódio ou com fatores de risco permanentes para trombose.

Esquemas de administração ^{1, 2, 9}

Nota: 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.

Adultos

Profilaxia e tratamento de distúrbios tromboembólicos

- Dose inicial: 10 mg, por via oral ao dia, durante 2 dias, de acordo com o paciente; a dose subsequente depende do tempo de protrombina, determinado como RNI. A dose diária de manutenção é de 3 a 9 mg tomada diariamente no mesmo horário, esta pode variar de 2 a 10 mg. Para pacientes que não demandam rápida ação anticoagulante, uma dose mais baixa pode ser empregada durante 3 a 4 semanas.
- Terapia de baixa dose (fixa): 1 mg, por via oral ao dia.

Notas:

Valores de RNI a serem atingidas para cada indicação:

- RNI de 2,5 para o tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (incluindo aquelas associadas com a síndrome antifosfolípide ou para recorrência em pacientes não mais em tratamento com varfarina), para fibrilação atrial, cardioversão (valores maiores, tal como uma RNI de 3, podem ser usados antes do procedimento), cardiomiopatia dilatada, trombose mural seguido de enfarte do miocárdio e hemoglobinúria paroxística noturna.
- RNI de 3,5 para trombose venosa profunda e embolismo pulmonar recorrente (em pacientes em uso de varfarina com RNI acima de 2).
- Para valvas cardíacas mecânicas, a RNI recomendada depende do tipo e localização da valva. Geralmente, RNI de 3 é recomendada para valvas aórticas mecânicas, e 3,5 para valvas mitrais mecânicas.
- Devido ao risco de efeito rebote de hipercoagulabilidade (pode não ser detectado pelos testes de coagulação) quando a terapia anticoagulante é descontinuada, é recomendada uma retirada gradual durante 3 a 4 semanas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ^{3, 4, 9}

- Absorção: rápida, com pequena variação interindividual. A velocidade de absorção é diminuída pela alimentação.
- Pico de concentração plasmática: 4 horas.
- Latência: 48 a 72 horas; a terapia com varfarina inicia-se na vigência de heparinização.
- Duração de ação: 2 a 5 dias (dose única); 4 a 5 dias (dose múltipla); a duração após a suspensão é dependente de nova síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, dependentes de vitamina K.
- Meia-vida: 20 a 60 horas; é significantemente reduzida por hemodiálise.
- Excreção: renal, hepática (maior) e biliar.

Efeitos adversos ^{1-3, 9}

- Necrose de pele e outros tecidos.
- Reação imune de hipersensibilidade.
- Exantema e alopecia.
- Diarreia, náusea e vômito, icterícia e disfunção hepática, hepatite.

- Hemorragias maiores e menores (controladas com suspensão do anticoagulante ou antagonismo com fitomenadiona ou emprego de plasma fresco congelado).

Interações de medicamentos ³

- Ácido acetilsalicílico: risco aumentado de hemorragia. Não há contraindicação absoluta, mas deve ser evitado o uso concomitante. Monitorar cuidadosamente o TP e RNI e proceder à vigilância para sinais de hemorragia. Salicilatos não acetilados ou paracetamol são alternativas para alívio de dor.
- Amiodarona: risco aumentado de hemorragia. Uso concomitante pode resultar em grave sangramento fatal. Se for necessário o uso concomitante, reduzir a dose de varfarina em um terço ou metade e monitorar o TP, uma vez que a coadministração aumenta o TP em 100% após 3 a 4 dias. Recomenda-se uma redução profilática de 35% a 65% na dose de varfarina para pacientes em terapia anticoagulante crônica com varfarina, desde o início do tratamento com amiodarona. RNI maior que 5 ocorre, em geral, nas primeiras 12 semanas com a combinação. Recomenda-se monitoria intenso nesse período. A RNI também deve ser monitorada com a retirada da amiodarona e periodicamente conferido com o uso concomitante.
- Anticoagulantes: risco aumentado de hemorragia grave. Se houver necessidade do uso concomitante, observar pacientes para detectar hemorragia externa e alertar para sinais e sintomas de hemorragia interna. Recomenda-se monitorar dados clínicos e laboratoriais, incluindo testes adequados de anticoagulação e TP.
- Capecitabina: risco aumentado de hemorragia. Monitorar pacientes regularmente para alterações no TP ou na RNI. Pode ser necessário ajustar dose de varfarina.
- Citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina: risco aumentado de hemorragia. Monitorar pacientes para sinais de sangramento aumentado. Monitorar para alterações no efeito anticoagulante, incluindo aumento no sangramento, quando se inicia ou interrompe a terapia com os fármacos acima.
- Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*): redução da concentração plasmática de varfarina, com redução da efetividade do anticoagulante. Não se recomenda o uso concomitante. Monitorar para sintomas de redução da eficácia anticoagulante e TP. Alertar pacientes para possível aumento no risco de complicações hemorrágicas caso haja interrupção do uso da erva-de-são-joão.
- Fenofibrato: aumento na RNI e risco de hemorragia. Pode ser necessário reduzir dose de varfarina para manter o TP ou a RNI nos níveis desejados. Monitorar cuidadosamente a razão PT/RNI até que esteja definitivamente estabilizado.
- Fluconazol: risco aumentado de hemorragia. Monitorar TP e RNI durante adição ou retirada do fluconazol, com verificações periódicas durante a terapia concomitante. Pode ser necessário ajustar doses para manter o nível desejado de anticoagulação.
- Fluoruracila: risco aumentado de hemorragia. Monitorar taxa do TP ou RNI a cada adição ou retirada do tratamento com fluoruracila e conferir periodicamente. Pode ser necessário proceder a ajustes da dose de varfarina para manter o nível adequado de anticoagulação.
- Levofloxacino: risco aumentado de hemorragia. Uso concomitante é associado a aumentos na RNI e TP, com episódios de hemorragia. Não é necessária redução antecipada da dose de varfarina.
- Sinvastatina: risco aumentado de hemorragia e rabdomiólise. Monitorar RNI a cada adição, redução de dose ou retirada da sinvastatina. Conferir

periodicamente durante terapia concomitante. Pode ser necessário proceder ajuste da dose de varfarina para manter o nível desejado de anticoagulação. Monitorar também para sinais de miopatia ou rabdomiólise (dor ou fraqueza muscular). Monitorar níveis de creatina cinase e interromper uso da sinvastatina se houver aumento significativo nos níveis de creatina cinase ou se houver suspeita ou diagnóstico de miopatia ou rabdomiólise.

- Sulfametoxazol: risco aumentado de hemorragia. Pode ocorrer aumento significativo da RNI. Monitorar TP e RNI durante uso concomitante. Considerar redução antecipada de 10% a 20% da dose diária média de varfarina para prevenir prolongamento da RNI durante coadministração com sulfametoxazol.
- Tamoxifeno: risco aumentado de hemorragia. Contraindicado em mulheres portadoras e nas de alto risco para carcinoma ductal no local onde tamoxifeno é usado para reduzir a incidência de câncer de mama. Em outras situações clínicas onde o tamoxifeno é empregado juntamente com varfarina, considerar o uso de doses menores de varfarina e monitorar com frequência a RNI com a adição e interrupção do tratamento com tamoxifeno e periodicamente.
- Vacina contra influenza: risco aumentado de hemorragia. É prudente monitorar o TP ou a RNI com mais frequência durante 4 a 6 semanas após a vacinação. Vigilância posterior seria desnecessária, a não ser em casos em que o tempo de coagulação é diferente do basal.

Orientações aos pacientes ^{2-4, 9}

- O principal efeito adverso dos anticoagulantes é a hemorragia. É essencial monitorar a RNI e omitir doses quando apropriado. Sangramento inesperado em níveis terapêuticos – sempre investigar a possibilidade de uma causa de base, como doença do trato renal ou gastrointestinal.
- Estimular a adesão ao tratamento e à acompanhamento da RNI, 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.
- Recomendar retirada da terapia anticoagulante (e substituir por heparina se necessário) ao primeiro sinal de agranulocitose, hipersensibilidade, hemorragia intracraniana, 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.
- Este medicamento possui alta probabilidade de reação adversa e interação de medicamentos, não usar outros medicamentos sem consultar médico ou farmacêutico.

Aspectos farmacêuticos ^{3, 8, 9}

- Manter à temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e ao abrigo de luz, em recipientes bem fechados e resistentes à luz.

ATENÇÃO: a varfarina apresenta um número elevado de interações de medicamentos, por isso é necessário uma pesquisa específica sobre este aspecto ao avaliar a terapia com este fármaco.

VERAPAMIL (ver CLORIDRATO DE VERAPAMIL)

VIMBLASTINA (ver SULFATO DE VIMBLASTINA)

VINCRISTINA (ver SULFATO DE VINCRISTINA)

ZIDOVUDINA

Julia Salvan da Rosa

Na Rename 2010: item 5.5.2.1

Apresentações

- Cápsula 100 mg
- Solução injetável 10 mg/mL
- Solução oral 10 mg/mL

Indicações^{1, 2}

- Tratamento de infecção por HIV, em combinação com outros fármacos antirretrovirais.
- Prevenção de transmissão materno-fetal do HIV.

Contraindicações^{1-3, 57, 157}

- Hipersensibilidade à zidovudina.
- Valores de hemoglobina abaixo de 10 g/dL e/ou contagem de neutrófilos inferior a 1.000/mm³.
- Neonatos com hiperbilirrubinemia que necessitam de tratamento adicional à fototerapia ou com aumento das transaminases.

Precauções^{1-3, 57}

- Usar com cuidado nos casos de:
 - comprometimento hematológico: anemia, neutropenia (monitorar a contagem de células sanguíneas na quarta semana de tratamento e a cada três meses).
 - deficiência de vitamina B12 (pode aumentar o risco de neutropenia).
 - hemoglobina abaixo de 9,5 g/dL e contagem de granulócitos menor que 1.000 células/mm³.
 - uso prolongado (pode levar a miopatia sintomática).
 - co-infectados com HIV/HCV, recebendo terapia antirretroviral em combinação com interferona 1 alfacon e ribavirina (aumento no risco de hepatopatia grave, eventualmente fatal – ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
 - insuficiência hepática.
 - obesos, com doença hepática ou fatores de risco para doença hepática, hepatite B ou C, em uso ou com história de utilização de análogos de nucleosídeos (podem ocorrer acidose láctica e hepatomegalia com esteatose).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).

Esquemas de administração^{1, 3, 57, 157}

Crianças

Tratamento de infecção por HIV

- 1 a 3 meses: 4 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas ou 2 mg/kg, por via oral, a cada 6 horas.
- 3 meses a 12 anos: 360 mg/m² por via oral, divididos a cada 12 horas. Dose máxima 600 mg/dia.
- 120 mg/m², por via intravenosa em infusão intermitente a cada 6 horas; ou 20 mg/m²/h em infusão contínua.

Prevenção da transmissão materno-fetal de HIV

- Neonatos a termo e crianças com menos de 90 dias: 4 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas ou 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 mais de 30 semanas de gravidez: 2 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas durante 2 semanas; após 2 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas.
- Prematuros nascidos com menos de 30 semanas de gravidez: 2 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas durante 4 semanas; após 2 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas.
- Prematuros: 1,5 mg/kg, por via intravenosa, a cada 12 horas.

Adultos e adolescentes

Tratamento de infecção por HIV

- 300 mg, por via oral, a cada 12 horas.

Prevenção de transmissão materno-fetal de HIV

- Mãe: 300 mg, por via oral, a cada 12 horas e iniciar a infusão intravenosa contínua, à velocidade de 2 mg/kg durante uma hora e após 1 mg/kg durante o trabalho de parto e até o clampamento do cordão umbilical.

Observações:

- Tempo de infusão: 1 hora para adultos e 30 minutos em neonatos. Para a prevenção de transmissão vertical, a mãe deve receber a dose sob infusão contínua na razão de 1 mg/kg/hora.
- Não deve ser administrada em bolo e nem por via intramuscular.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes ³

- Pico de concentração oral: 0,5 a 1,5 horas.
- Meia-vida: 0,5 a 3 horas.
- Metabolismo: hepático; efeito de primeira passagem.
- Excreção: renal, em forma inalterada (14%) e como metabólito (74%).
- Apenas seu metabólito é removido por diálise.

Efeitos adversos ^{1-4, 157}

- Cefaleia, febre
- Exantema (17%)
- Náusea (36%), anorexia, vômitos, diarreia, dor abdominal, obstipação.
- Leucopenia, anemia (2% a 45%), trombocitopenia.
- Miopatia, fraqueza muscular.
- Tosse é relatada em 18% dos pacientes recebendo lamivudina mais zidovudina. Lipodistrofia, hiperglicemia, hepatotoxicidade, acidose láctica (com grave hepatomegalia e esteatose).
- Astenia, insônia, mal-estar.

Interações de medicamentos ¹⁻³

- Ácido valproico, betainterferona 1a, dapsona, metadona, probenecida: aumentam o efeito/toxicidade de zidovudina. Evitar o uso concomitante, porém, se este for necessário, recomenda-se monitorar função hepática e os parâmetros hematológicos. Considerar a redução de dose da zidovudina. No uso concomitante com a dapsona, pode ser necessário reduzir dose da zidovudina e/ou da dapsona. Em uso concomitante com probenecida, pode ser necessário monitorar também efeitos no sistema gastrointestinal.
- Alfainterferona: pode resultar em descompensação hepática (potencialmente fatal) e toxicidade hematológica (neutropenia, anemia). A interação com zidovudina é mais grave quando o paciente também recebe ribavirina (ver abaixo). Monitorar cuidadosamente pacientes em uso concomitante de alfainterferona e zidovudina (com ou sem ribavirina). Se considerado clinicamente apropriado, descontinuar a zidovudina; caso os sintomas de toxicidade piores, considerar redução de dose ou descontinuação da alfainterferona, da ribavirina ou de ambos.

- Ganciclovir: pode resultar em toxicidade hematológica (anemia, neutropenia). Se terapia concomitante for necessária monitorar cuidadosamente o paciente quanto a sinais de toxicidade. Alternativas terapêuticas em pacientes com citomegalovírus: foscarnete + zidovudina ou ganciclovir + didanosina.
- Nelfinavir, rifabutina, rifampina, rifapentina e tipranavir: reduzem o efeito de zidovudina. Monitorar os pacientes para a diminuição da eficácia e das concentrações plasmáticas da zidovudina e reajustar a dose, se necessário.
- Paracetamol: pode ocorrer neutropenia e hepatotoxicidade. Evitar uso de múltiplas doses durante terapia com zidovudina. Em usuário crônico de paracetamol monitorar hemograma e função hepática especialmente em pacientes desnutridos.
- Pirazinamida: pode ter sua eficácia terapêutica reduzida. Considerar a substituição da pirazinamida.
- Ribavirina: o uso concomitante pode resultar em redução da eficácia da zidovudina, acidose láctica (potencialmente fatal), descompensação hepática e toxicidade hematológica (neutropenia, anemia). O uso de ribavirina associado a análogos de nucleosídeos, como zidovudina, deve ser feito com cautela e apenas quando o benefício superar os riscos. Monitorar cuidadosamente os pacientes. Em caso de associação adicional com alfainterferona o risco aumenta (ver acima, interação com alfainterferona).

Orientações aos pacientes ³

- Orientar para notificar se precisar utilizar outros medicamentos.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura ambiente entre 15 a 30 °C, protegido de luz e umidade.
- Observar orientação específica do produtor quanto a diluição, compatibilidade e estabilidade da solução.
- 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 estável a temperatura ambiente por 24 horas e por 48 horas quando refrigerada.
- Incompatibilidade: meropeném.

ATENÇÃO: como sinonímia para zidovudina (nome que corresponde à Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviação AZT ou ZDV, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas.

Pacientes HIV positivas não devem amamentar devido ao risco de transmissão do HIV ao lactente.

ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA

Julia Salvan da Rosa

Na Renome 2010: item 5.5.2.1

Apresentação

- Comprimido 300 + 150 mg

Indicação ^{1, 3}

- Tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros fármacos antirretrovirais.

Contraindicações ^{1-3, 57}

- Hipersensibilidade a zidovudina, lamivudina ou a outro componente da formulação.

- Valores de hemoglobina abaixo de 10,0 g% e/ou contagem de neutrófilos inferior a 1000/mm³.
- Neonatos com hiperbilirrubinemia que necessitam de tratamento adicional à fototerapia ou com aumento das transaminases.

Precauções ¹⁻³

- Usar com cuidado nos casos de:
 - insuficiência hepática (ver Apêndice C).
 - insuficiência renal (ver Apêndice D).
- Categoria de risco na gravidez (FDA): C (ver Apêndice A).
- Ver também precauções nas monografias individuais dos fármacos desta associação.

Esquemas de administração ^{1-3, 57}

Crianças

- Com mais de 30 kg: 1 comprimido a cada 12 horas.
- Com menos de 30 kg: a associação em dose fixa não é recomendada, pela impossibilidade de ajuste de dose.

Adultos e adolescentes

- 1 comprimido a cada 12 horas.

Aspectos farmacocinéticos clinicamente relevantes

- Ver as monografias individuais correspondentes aos fármacos desta associação.

Efeitos adversos ^{1, 3}

- Lipodistrofia, hiperglicemia, hepatotoxicidade, acidose láctica (com grave hepatomegalia e esteatose).
- Neutropenia (7,2%), anemia (2,9%), trombocitopenia (0,4%), esplenomegalia.
- Anafilaxia, exantema (9%), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.
- Artralgia (5%), dor musculoesquelética (12%), mialgia (8%), miopatia, rabdomiólise.
- Cólicas abdominais (6%), dor abdominal (9%), diarreia (18%), perda de apetite (10%), náusea (33%), vômitos (13%).
- Tontura (10%), cefaleia (35%), insônia (11%), neuropatia (12%), fadiga (27%).
- Calafrio, febre (10%)
- Pancreatite (0,3% em adultos; 14% a 18% em crianças)
- Tosse (18%)

Interações de medicamentos

- Ver as monografias individuais correspondentes aos fármacos desta associação.

Orientação aos pacientes ³

- Orientar para notificar se a utilização de outros medicamentos for necessária.
- Reforçar orientações sobre prevenção da transmissão do HIV.

Aspectos farmacêuticos ³

- Manter à temperatura de 15 a 30 °C. Proteger da luz e umidade.

ATENÇÃO: como sinônimo para zidovudina e lamivudina (nomes correspondentes a Denominação Comum Brasileira) também é empregada a abreviatura AZT + 3TC, entretanto, não se recomenda a prescrição de fármacos por abreviaturas ou siglas. A associação em dose fixa de zidovudina e lamivudina é recomendada para pacientes com mais de 30 kg, com a finalidade de aumentar a comodidade de uso (menos comprimidos por dia) e, conseqüentemente, a adesão ao tratamento.

Pacientes HIV positivas não devem amamentar devido ao risco de transmissão do HIV ao lactente.

ZINCO (ver SULFATO DE ZINCO)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Model Formulary, 2008. Disponível em www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf
2. BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com/mc>
3. KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>
4. KLASCO R. K. (Ed): Martindale. The Extra-Pharmacopoeia. Thomsom MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/>
5. TATRO, D. S. (Ed.). Drug Interaction Facts 2009: the authority on drug interactions. St. Louis: Facts & Comparisons, 2009.
6. BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFEE, S. J. Drugs in Pregnancy and Lactation. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
7. DUKES, M.N.G.; ARONSON, J. K. (Ed.) Meyler's Side Effects of Drugs. 15.ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
8. MCEVOY, G. K. (Ed.) AHSF Drug Information. Bethesda: ASHP, 2009.
9. KLASCO, R. K. (Ed.). USP DI® Drug information for health care professional. 27th. ed. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 2007.
10. NÚCLEO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA. CENTRO COLABORADOR DA OPAS/OMS EM POLÍTICAS FARMACÊUTICAS. *Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente*. [E-Book]. Brasília: OPAS, 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/livro.htm>>.
11. 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, 2006.
12. STEBBING, J.; SLATER, S.; SLEVIN, M. Breast cancer (metastatic). *BMJ Clin. Evid.*, [Internet]. 2009. Available from: <<http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/woh/0811/0811.jsp>>.
13. ACKLAND, S. P. Drug treatment of breast cancer. *Aust Prescr.*, v. 21, n. 1, p. 15-19, 2009. Available from: <[tp://www.australianprescriber.com/magazine/21/1/15/9/](http://www.australianprescriber.com/magazine/21/1/15/9/)>.
14. LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P. (Ed.). *Drug information handbook*. 17. ed. Hudson: Lexi-Comp, 2008-2009.
15. KUCHENBECKER, R. S. Antivirais. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C.(Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 450 p.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais*: Rename. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
17. LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P. (Ed.). *Drug information handbook*. 15. ed. Hudson: Lexi-comp, 2007-2008.
18. POLANCZYK, C. A.; GUS, M.; FUCHS, F. D. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 644-667.
19. TATRO, D. S. (Ed.). *Drug interaction facts 2008: the authority on drug interactions*. St. Louis: Wolters Kluwer Health, 2008.
20. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. *USP DI 2004*. 24. ed. Massachusetts: Thomson, 2004.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação nacional de medicamentos essenciais*: Rename. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
22. MCEVOY, G. K. (Ed.). *AHSF drug information*. Bethesda: ASHP, 2007.
23. 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, 2009.
24. MIRANDA, E. S.; CARVALHO, R. R.; MIEKELEY, N.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Developmental toxicity of meglumine antimoniate and transplacental transfer of antimony in the rat. *Reproduct. Toxicol.*, Elmsford, NY, v. 21, n. 3, p. 292-300, 2005.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for the treatment of malaria*. Geneva: WHO, 2006. Available from: <<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>>
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The international pharmacopoeia*. 4. ed. Geneva: WHO, 2008. Available from: <<http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>>.
27. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. *The United States Pharmacopoeia*. 32th. ed., *National Formulary* 27th. ed. Roskville, MD: United State Pharmacopeial Convention, 2009. Available from: <<http://www.usp.org/pdf/EN/nonUSStandards/artemether.pdf>>.
28. WANNMACHER, L.; BERMUDEZ, J. A. Z.; REIS, A. L. A. et al. *Formulário terapêutico nacional*. Rio de Janeiro: ENSP, 2000. [mimeo].
29. BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de terapêutica da malária*. Colaboração de Agostinho Cruz Marques [et al]. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 2001.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia prático de tratamento da malária no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 36 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
31. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Drug Interactions. *Farmanguinhos artesunato + mefloquina. artesunato ácido + cloridrato de mefloquina*. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos_old/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=3:p&download=8:&Itemid=139>.
32. KLASCO, R. K. (Ed.). *Detailed drug information for the consumer*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX; 1974-2009. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
33. LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P. et al. (Ed.). *Drug information handbook*. 18. ed. Hudson: Lexi-Comp & APhA, 2009-2010.
34. BRUNHAM, R.C. Doenças causadas por Clamídias. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. (Eds.). *Cecil: tratado de medicina interna*. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 2267-2273.
35. YUN, O.; LIMA, M. A.; ELLMAN, T. et al. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiologic treatment programs for Chagas Disease in Honduras, Guatemala, and

- Bolivia: 10-year experience of medecins sans frontières. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, San Francisco, CA, v. 3, n. 7, p. e488, 2009.
36. FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
 37. KLASCO, R. K. (Ed.). *Drug Interactions*. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2009. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>>
 38. ATALLAH, N. A.; HOFMEYER, G. J.; DULEY, L. Suplementação com cálcio durante a gravidez para prevenir hipertensão e problemas relacionados (Revisão Cochrane): (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*: resumos de revisões sistemáticas em português, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
 39. MOSEKILDE, L.; VESTERGAARD, P.; LANGDHAL, B. Fracture prevention in postmenopausal women. *BMJ Clinical Evidence*. 2009. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1109/1109_I10.jsp>.
 40. DUTCHER, J. P.; WIERNIK, P. H. Accelerated and blastic phase of chronic myeloid leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.*, [S.l.], v. 1, p. 51–62, 2000. 50. STEBBING, J.; SLATER, S.; SLEVIN, M. Breast cancer (metastatic). *BMJ Clin. Evid.*, [Internet]. 2009. Available from: <<http://www.clinicalevidence.com>>
 41. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Vigilância em saúde: dengue, esquistossomose, hanseníase, malária, tracoma e tuberculose*. 2. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 195p.
 42. MCEVOY, G. K. (Ed.). *AHSF drug information*. Bethesda: ASHP, 2008.
 43. MCEVOY, G. K. (Ed.). *AHSF drug information*. Bethesda: ASHP, 2006.
 44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Guia de tratamento: recomendações para tratamento de terapia antiretroviral em adultos* 2008. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 244 p.
 45. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Guia de tratamento: recomendações para tratamento de terapia antiretroviral em crianças e adolescentes* 2009. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 200 p.
 46. KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
 47. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*, 2010. Oslo: WHO, 2009. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>
 48. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf>
 49. TAKETOMO, C. K.; HODDING, J. H.; KRAUS, D. M. *Pediatric dosage handbook*. 14. ed. Hudson: Lexi-comp, 2007-2008.
 50. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. *Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 24 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
 51. KLASCO, R. K. (Ed.). *DRUG-REAX System*. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>>.
 52. TRISSEL, L. A. *Handbook on injectable drugs*. 15. ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2009.
 53. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia para o controle da hanseníase*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. (Série A. Normas e Manuais Técnicos, n. 111).
 54. COOK, L. A. A.; NANDA, K.; GRIMES, D. A. et al. Diaphragm versus diaphragm with spermicides for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. In: *The Cochrane Library*, v. 1, Issue2, 2009.
 55. GALLO, M. F.; GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. Cervical cap versus diaphragm for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. In: *The Cochrane Library*, v. 2, Issue 2, 2009.

56. LUBIANCA, J. N.; WANNMACHER, L. Contraceptivos Orais. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
57. BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos infectados pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
58. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário eletrônico da Anvisa*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/bularioeletronico/>. Acesso em: 14 set. 2009.
59. WANNMACHER, L. Analgésicos não-opioides. In: WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica para dentistas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 205-213.
60. FERREIRA, M. B. C.; WANNMACHER, L. Analgésicos não-opioides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 228-235.
61. 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: Ministério da Saúde, 2006.
62. GALLO, M. F.; LOPEZ, L. M.; GRIMES, D. A. et al. Combination contraceptives: effects on weight (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.
63. AEDO, A. R.; LANDGREN, B. M.; JOHANNISSON, E. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. *Contraception*, v. 31, p. 453-469, 1985.
64. ORIOWO, M. A.; LANDGREN, B-M.; STENSTRÖM, B. et al. A comparison of the pharmacokinetic properties of three estradiol esters. *Contraception*, v. 21, p. 415-424, 1980.
65. BASSO, L. S.; HERNANDEZ, C.; NAVA, M. P. et. al. A comparative study on the return to ovulation following chronic use of once-a-month injectable contraceptives. *Contraception*, v. 51, p. 307-311, 1995.
66. BASSO, L. S.; CRAVIOTTO, M. C.; DURAND, M. et al. Mesigyna. Once-A-Month combined injectable contraceptive: experience in Latin America. *Contraception*, v. 61, p. 309-316, 2000.
67. TIRAS MB, NOYAN V, FENER N. et al. Effects of a monthly injectable steroidal contraceptive, Mesigyna, on menstrual pattern, lipoproteins, and coagulation parameters. *Contraception*, v. 63, p. 151-153, 2001.
68. GUAZZELLI, C. A. F.; JACOBUCCI, M. S. B. M.; BARBIERI, M. et al. Monthly injectable contraceptive use by adolescents in Brazil: evaluation of clinical aspects. *Contraception*, v. 76, p. 45-48, 2007.
69. WEIDERPASS, E. et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet*, London, v. 353, p. 1824-1828, 1999.
70. CARDOZO, L. et al. 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.*, v. 92, n. 4, p. 722-777, 1998.
71. PALMER, D. Prescribing and the menopause: regimens for hormone replacement therapy. *Aust. Prescr.*, v. 17, n. 1, p. 13-16, 1994. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/17/1/13/6/>>.
72. KUHL, H. Pharmakologie von Sexualsteroiden. *Der Gynäkologe*, v. 31, n. 10, p. 832-847, 1998.
73. REILLY, C. H. (Ed.). *Drug facts and comparisons 2005*. 59. ed. Saint Louis, Mi: Wolters Kluwer Health, 2005. p. 262-268.
74. SCHMIDT, J. W. et al. Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. *Gynecol. Endocrinol.*, v. 26, n. 10, p. 564-577, 2006.
75. LIEVERTZ, R. W. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Maturitas*, v. 9, n. 4, p. 382-386, 1988.
76. VAN GORP, T.; NEVEN, P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas*, v. 42, p. 93-104, 2002.

77. JEWELWICZ, R. New developments in topical estrogen therapy. *Fertil. Steril.*, v. 67, n. 1, p. 1-12, 1997.
78. BACHMANN, G. The estradiol vaginal ring: a study of existing clinical data. *Maturitas*, v. 22, p. S21-S29, 1995.
79. 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.*, v. 10, p. 171-176, 1999.
80. DRUG Interactions. Substrates. Version 4.0 [AUG 2007]. Updated 2007 Nov 29. Disponível em: <<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>>.
81. HASPELS, A. A.; LUISI, M.; KICOVIC, P. M. Endocrinological and clinical investigation in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas*, v. 3, p. 321-327, 1981.
82. STEINMETZ, A. Lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the case for early intervention. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, v. 24, p. 286-293, 2008.
83. BROWN, W. V.; CLARK, L.; FALKO, J. M. et al. Optimal management of lipids in diabetes and metabolic syndrome. *J. Clin. Lipidol.*, v.2, n. 5, p. 335-342, 2008.
84. JONES, P. H.; DAVIDSON, M. H.; GOLDBERG, A. C. et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: Pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies. *J. Clin. Lipidol.*, v.3, n. 2, p. 125-137, 2009.
85. KLASCO, R. K. (Ed.). *Material Safety Data Sheet (MSDS)*. [Database on the Internet]. Greenwood Village: Thomson MICROMEDEX, 1974-2009. Available from: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.
86. FERREIRA, M. B. C.; HIDALGO, M. P. L.; CAUMO, W. Analgésicos opióides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 236-258.
87. BORGSDORE, L. R. et al. *Drug facts and comparisons 2008*: pocket version. 12. ed. St. Louis: Facts & Comparisons, 2008.
88. TRISSEL, L. A. *Trissel's stability of compounded formulations*. 4. ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009
89. TAKETOMO, C. K.; HODDING, J. H.; KRAUS, D. M. *Pediatric dosage handbook*. 12. ed. Hudson: Lexi-comp, 2005.
90. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Formulário nacional*. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 174 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
91. 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.
92. DUKES, M. N. G.; ARONSON, J. K. (Eds.). *Meyler's side effects of drugs*. 14. ed. Amsterdam: Elsevier, 2000.
93. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. 7. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 372 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
94. VON HERTZEN, H.; PIAFFIO, G.; DING, J. et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, London, v. 360, p. 1803-1810, 2002.
95. BOLETIN médico de IPPF: recomendación del IMAP sobre la dosis única de levonorgestrel para la anticoncepción de emergencia, junho v. 37, n. 30, 2003. In: ALDRIGHI, J. M.; PETTA, C. A. (Ed.). *Anticoncepção: aspectos contemporâneos*. São Paulo: Atheneu, 2005. 224 p.
96. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendation for a public health approach – 2006 revision*. Geneva: WHO, 2006.

97. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. *Atenção humanizada ao abortamento*: norma técnica. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
98. TANG, O. S.; GEMZELL-DANIELSSON, K.; HO, P. C. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int. J. Gynecol. Obstetric.*, v. 99, p. 160-167, 2007.
99. FARMACOPÉIA portuguesa VII: Edição oficial. Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Psílio, semente. 7. ed. Lisboa: Infarmed, 2002. v.2, p.721-722.
100. LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P. et al. *Drug information handbook*. Hudson: Lexi-Comp, 2005-2006.
101. BRITISH Pharmacopoeia 2007. London: The Stationery Office, 2007.
102. FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneo, 2002. v. 4.
103. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. *The United States Pharmacopoeia* 30th. ed., *National Formulary* 25th. ed. Roskville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2007. p. 3176.
104. LUBIANCA, J. N. Contratores e relaxantes uterinos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1074 p.
105. REILLY, C. H. (Ed.). *Drug facts and comparisons* 2006. 60th. ed. Saint Louis, Missouri: Wolters Kluwer Health, 2006.
106. TRISSEL, L. A. *Handbook on injectable drugs*. 13rd. ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2006.
107. FERREIRA, M. B. C. Anestésicos Gerais. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 160-175.
108. O'DRISCOLL, B. R. et al. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax*, v. 63, Suppl. VI, p. vi1-vi68, 2008. doi:10.1136/thx.2008.102947. Disponível em: <http://www.brit-thoracic.org.uk/>. Acesso em: 25 out. 2009.
109. MORAES, R. S.; FUCHS, F. D. Oxigênio. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 760-768.
110. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RDC Nº. 269, de 22 de setembro de 2005. Brasília: ANVISA, 2005.
111. KLASCO, R. K. (Ed.). *POISINDEX Managements*. Greenwood Village : Thomsom Micromedex. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/>
112. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº. 222, de 29 de julho de 2005. Brasília: ANVISA, 2005. Disponível em: <http://www.gehaka.com.br/docs_produtos/resolucao_rdc_222.pdf>.
113. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Department of Health & Human Services. *Warning Letter: Ref. NDA 08-809 M.V.I.-12 (Multi-Vitamin Infusion without vitamin K)*. 2006. Disponível em: <<http://www.fda.gov>>. Acesso em: 01 dez. 2009.
114. PROGRAMA NACIONAL DE Aids. [internet]. Disponível em: <<http://www.Aids.gov.br/data/Pages/LUMISD7A746EAPTBRIE.htm>>.
115. BOYER, E.; SHANNON, M. The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 352, p. 1112-1120, 2005.
116. VAN STONE, J. C. DAUGIRDAS, J. T. Princípios fisiológicos. In: DAUGIRDAS, J. T.; ING, T. S. *Manual de diálise*. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1996. p. 13-27.
117. BREGMAN, H. et al. Complicações durante a hemodiálise. In: DAUGIRDAS, J. T.; ING, T. S. *Manual de diálise*. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1996. p.139-154.
118. SCHULMAN, G. Complications of hemodialysis. In: JACOBSON, H. R.; STRIKER, G. E.; KLAHR, S. *The principles and practice of nephrology*. Philadelphia: B-C Decker, 1991. p.757-765.
119. BEERS, M. H.; FLETCHER, A. J.; JONES, T. V. (Ed.). *The Merck manual of medical information*. [Internet]. 2nd. home ed. online version. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 2004-2006 [Cited 2007 Nov 1]. Available from: <<http://www.merck.com/mmhe/index.html>>.

120. 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.
121. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. 2. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.
122. BELO HORIZONTE (Minas Gerais). Secretaria de Estado da Saúde de Belo Horizonte. *Fundação Ezequiel Dias*. Belo Horizonte: FUNED. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br/>>. Acesso em: 28 set. 2009.
123. FIHN, S.D. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 349, p. 259-266, 2003.
124. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Model Formulary*. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: <<http://www.wpro.who.int/internet/files/cha/toolkit/web/Technical%20References/Essential%20Medicines/WHO%20Model%20formulary%202006.pdf>>.
125. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Implementing de new recommendations on the clinical management of diaorrhoea*. Genebra: WHO, 2006.
126. MATTHEWS, S. J.; MCCOY, C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin. Ther.*, Princeton, NJ, v. 25, n. 2, p. 342-395, 2003.
127. CALABRESE, L.; FLEISCHER, A. B. Thalidomide: Current and potential clinical applications. *Am. J. Med.*, New York, v. 108, p. 487-495, 2000.
128. BRASIL. Portaria Conjunta nº 25, de 30 de janeiro de 2002. Aprova os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas contidas nos anexos. Brasília: SAS/MS – Secretaria de Assistência à Saúde. *Diário Oficial da União*, 05 de fevereiro de 2002.
129. BRASIL. Portaria nº 354, de 15 de agosto de 1997. Regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de Talidomida. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, de 18 de agosto de 1997.
130. BRASIL. Resolução RDC nº 34, de 20 de abril de 2000. Autorizar a utilização da Talidomida no tratamento de mieloma múltiplo refratário a quimioterapia. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, 2000.
131. PERRI, A. J.; HSU, S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol. Online. J.*, Davis, Calif., v. 9, p. 5, 2003.
132. WANNMACHER, L. A volta da talidomida: qual é a evidência? *Uso Racional de Medicamentos*, Brasília, v. 2, n. 9, p. 1-6, 2005.
133. BORGES, L. G.; FRÖENLICH, P. E. Talidomida: novas perspectivas para utilização como anti-inflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, Rio de Janeiro, v. 49, n. 1, p. 96-102, 2003.
134. PENDINO, P.; AGÜERO, C.; KRIUNI, S. I. Talidomida y análogos de talidomida. *Arch. Alerg. Immunol. Clin.*, Barcelona, v. 36, n. 2, p. 41-51, 2005.
135. SANOFI-AVENTIS. *Falmonox*. Bula do medicamento. Disponível em: http://www.medicamentosbrasil.com.br/produtos_descricao_bulario.asp?codigo_bulario=654 Acesso em: 5 mar. 2010.
136. FONTE, L. Tratamiento de la amebiasis. In: FONTE, L. (Ed.). *Amebiasis: enfoques actuales sobre su diagnóstico, tratamiento y control*. La Habana: Edit Elfos Scientiae, 2000. p.149-169.
137. STARLING, C.; URBANO, E. *Antimicrobianos e síndromes infecciosas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
138. TAVARES, W. *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. São Paulo: Atheneu, 2007.
139. VILLAFASE, H. A.; CAFFERATA, E.; TORRECILLA, A.; PARODI, H. Amebiasis: su tratamiento com WIN 13.146 (teclozan). *Pren. Méd. Argentina*, v. 59, p. 124, 1992.
140. BÜCHNER, T.; HIDDEMANN, W.; BERDEL, W. E.; WÖRMANN, B. et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, v. 21, n. 24, p. 4496-504, 2003.

141. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Tuberculose: Guia de vigilância epidemiológica*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
142. BRASIL. Ministério da Saúde. *Calendário de vacinação do adolescente*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/>. Acesso em: 19.09.2009.
143. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação: cartilha para trabalhadores de sala de vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
144. BRASIL. Ministério da Saúde. *Calendário básico de vacinação da criança*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/>. Acesso em: 19 set. 2009.
145. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de procedimentos para vacinação*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
146. FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. *Vacina combinada contra DTP e HiB. Bula do produto*. Disponível em: http://www.fiocruz.br/bio/media/bulas/vacinas/BM_BUL_002_00_V_190500_DTPeHib.pdf. Acesso em: 27 set. 2009.
147. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
148. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CBM: compêndio de bulas de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
149. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de rede de frio*. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
150. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
151. BRASIL. Ministério da Saúde. *Calendário básico de vacinação do adulto e do idoso*. [Internet]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/>. Acesso em: 19 set. 2009.
152. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de normas de vacinação*. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
153. FUNDAÇÃO INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. *Vacina contra meningite meningocócica A e C. Bula do produto*. Disponível em: http://www.bio.fiocruz.br/interna/pdf/bmdco_090_01bmeningite.pdf. Acesso em: 25 set. 2009.
154. INSTITUTO FINLAY. Habana, Cuba. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. *Vacuna antemeningococica BC (VA-MENGOC-BCR)*. La Habana, Cuba. [Citado 2009 set. 25]. Disponível em: <http://www.finlay.sld.cu/cartera/Vamengocbc.htm>.
155. NATIONAL HEALTH & MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Canberra, (NHMRC). *The Australian immunisation handbook*. 8. ed. Canberra: NHMRC, 2003.
156. SALISBURY, D.; RAMSAY, M.; NOAKES. K. (Ed.). *Immunisation against infectious disease*. London: The Stationery Office, 2006. Available from: http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Greenbook/DH_4097254.
157. 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: Ministério da Saúde, 2004.

The background is a solid red color. It features several decorative elements: a large, faint halftone pattern in the top-left corner; a smaller, faint halftone pattern in the top-right corner; a large, faint halftone pattern in the bottom-right corner; and several concentric circles of varying sizes and colors (light red, white, and dark red) scattered across the page, particularly in the bottom-left and bottom-right areas.

PARTE IV

APÊNDICES

Apêndice A – Fármacos e Gravidez

Emília Vitória da Silva, Rogério Hoefler, Isabela Heineck,
Luciane Cruz Lopes, Miriam de Barcellos Falkenberg,
Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Rosa Martins,
Jardel Corrêa de Oliveira e José Ruben de Alcântara Bonfim

A gravidez é um estado natural pelo qual passam muitas mulheres e, nesta etapa, se faz necessário dar atenção especial ao seu estado de saúde e bem estar, pois estes são pré-requisitos para o bom funcionamento do seu organismo e desenvolvimento do feto.

A exposição da mulher grávida a medicamentos também expõe o conceito, uma vez que ambos, mãe e embrião ou feto¹, formam uma unidade funcional inseparável, pois a placenta não é uma barreira impermeável. Os efeitos podem ser letais, tóxicos ou teratogênicos. Os fármacos administrados, mesmo que em doses adequadas à grávida, são capazes de atravessar a placenta em alguma extensão, a menos que sejam biotransformados durante a passagem ou seu peso molecular e sua baixa solubilidade em lipídios limitem a passagem transplacentária. O cloridrato de ondansetrona é um exemplo de fármaco que atravessa a barreira placentária se usado no primeiro trimestre de gravidez.

Dados da literatura revelam que má-formações congênicas relevantes ocorrem em 2% a 4% de todos os nascidos vivos, e até 15% de todas as gravidezes diagnosticadas resultam em perda fetal. A causa desses desfechos adversos na gravidez é compreendida apenas em uma minoria dos incidentes. A se considerar a alta frequência de uso de fármacos durante a gravidez, estes podem ter importante papel nestes desfechos.

Dados de um estudo intercontinental conduzido pelo Grupo Colaborador de Estudos de Uso de Medicamentos na Gravidez revelaram que 85% de 9.714 mulheres grávidas tomaram algum fármaco durante a gravidez, e o número de medicamentos prescritos variou de 1 a 13 (média de 2,3).

No Brasil, estudo retrospectivo sobre o padrão do uso de medicamentos durante a gravidez, em Campinas-SP, mostrou que 88,8% das mulheres entrevistadas utilizaram medicamentos prescritos por médicos. Os fármacos mais frequentemente utilizados pelas mulheres grávidas foram suplementos vitamínicos, incluindo sais de ferro e ácido fólico.

Em recente nota publicada na revista *Prescrire International*, foi relatado que mulheres grávidas francesas foram expostas a anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina II e isotretinoína, classes terapêuticas e fármaco, respectivamente, com comprovado risco de causar má-formação congênita.⁵

Os riscos inerentes ao uso de fármacos durante a gravidez podem acontecer em qualquer fase. No primeiro trimestre da gravidez, os fármacos podem produzir má-formação congênita (teratogênese), e o período de maior risco está entre a 3ª e a 11ª semana. A talidomida é um exemplo emblemático desta situação.

Introduzida no mercado farmacêutico no final de década de 1950, como sedativo específico para mulheres grávidas, a talidomida provocou uma das maiores tragédias relacionadas a medicamentos e gravidez. Nesta época, mais de dez mil crianças em todo o mundo nasceram com uma má-formação congênita caracterizada pelo encurtamento dos ossos longos dos membros superiores e/ou inferiores, com ausência total ou parcial das mãos, pés e/ou dos dedos (foco-

1 Para fins de nomenclatura, denomina-se embrião o conceito até a oitava semana da gravidez e feto da nona semana até o nascimento.

melia). Ainda hoje, onde este fármaco é utilizado no tratamento de hanseníase e Aids, há uma segunda geração de “filhos da talidomida”, vítimas da prescrição e dispensação mal orientadas.

Durante o segundo e terceiro trimestres, os fármacos podem afetar o crescimento ou o desenvolvimento funcional do feto, ou podem ter efeito tóxico sobre seus tecidos. Fármacos administrados muito próximos ao parto podem causar efeitos adversos neste processo ou no recém-nascido. Os anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, podem provocar hipertensão arterial pulmonar com fechamento prematuro do ducto arterial e atraso no início e aumento na duração do trabalho de parto; e o cloridrato de clorpromazina pode provocar síndrome de abstinência, como tremor e vômito, no neonato.

Nem todos os efeitos prejudiciais da exposição intrauterina aos fármacos são notados logo ao nascimento. Alguns podem se manifestar em outra fase da vida e provocar efeitos adversos no desenvolvimento funcional, social e intelectual. Como exemplo de efeito em longo prazo, pode-se citar adenocarcinoma de vagina após a puberdade, em adolescentes cujas mães utilizaram dietilestilbestrol.

Prescrição durante a gravidez

Observam-se, em obstetrícia, duas atitudes antagônicas em relação à prescrição de medicamentos: por um lado, o medo de fetotoxicidade faz com os médicos sejam conservadores com relação ao uso de fármacos durante a gravidez, o que leva a mãe a sofrimento desnecessário; por outro, de modo irracional e excessivo, com base no empirismo, profissionais expõem mãe e feto a sérios riscos. Contudo, o mais coerente e racional a se fazer é manejar a terapêutica na gravidez com muito critério e fundamentado na melhor evidência disponível e em literatura especializada, e nunca subestimar o risco ao feto. A equação simples a ser aplicada é ponderar os benefícios terapêuticos para a mãe contra os riscos potenciais para o desenvolvimento do feto. Os médicos devem considerar aspectos importantes no tratamento de mulheres grávidas: aliviar o sofrimento da mãe e não causar danos ao feto.

Os fármacos devem ser prescritos durante a gravidez somente se os benefícios esperados para a mãe forem maiores que os riscos potenciais ao feto e todos os fármacos devem ser evitados, se possível, durante o primeiro trimestre, devido ao risco de efeito teratogênico. Os fármacos que se apresentam seguros devem ser preferidos a medicamentos novos ou não testados, e a mínima dose terapêutica deve ser utilizada. Aqueles com apenas um componente ativo devem ser normalmente preferido no lugar de combinações em doses fixas.

O aconselhamento de mulheres antes de uma gravidez planejada deve ser realizado sempre que possível, incluindo discussão sobre os riscos associados a fármacos específicos, como o cloridrato de amiodarona e a já citada talidomida, expressamente proibidos durante a gravidez, e abuso de substâncias como nicotina e álcool. Vitaminas, paracetamol e suplemento de ácido fólico podem ser empregados durante o planejamento da gravidez; principalmente este último para reduzir o risco de defeitos do tubo neural.

Em algumas circunstâncias, como em doenças crônicas ou intercorrentes, o tratamento da mãe se faz necessário. Nestes casos, pode acontecer que o receio desmedido do uso de fármacos durante a gravidez leve ao não tratamento, falta de adesão materna à prescrição e uso de doses insuficientes, provocando risco ao bem estar materno e, conseqüentemente, ao feto.

Mulheres com asma, epilepsia, hipertensão ou diabetes melito – estas duas últimas podem até surgir durante a gravidez – por exemplo, precisam ser tratadas com os medicamentos conhecidamente mais seguros para esta fase da vida. Salbutamol, carbamazepina (uso monitorado), metildopa e insulina, respecti-

vamente, são os fármacos de escolha para estas doenças, conforme protocolos específicos.

Doenças intercorrentes agudas também requerem controle farmacológico de suas manifestações. Infecções virais, fúngicas e bacterianas necessitam de tratamento sintomático ou específico. Os sintomas são controlados com analgésicos, antipiréticos, descongestionantes nasais, entre outros. Já os antimicrobianos são os agentes curativos das infecções. As penicilinas, cefalosporinas, estearato de eritromicina e metronidazol são considerados seguros na gravidez. Também as alergias, agudas ou crônicas, podem requerer tratamento farmacológico. Como exemplo de antialérgico indicado para grávidas pode-se citar o maleato de dexclorfeniramina.

Atenção especial deve ser dada ao uso de medicamentos fitoterápicos e tratamentos alternativos ou tradicionais. Existem poucos estudos clínicos envolvendo estes medicamentos. Na ausência de informações, não devem ser utilizados durante a gravidez.

Não obstante ao cuidado extremado que se deve ter com a prescrição de fármacos na gravidez, a literatura sobre este assunto não é muito extensa. Pelos problemas éticos envolvidos na inclusão de mulheres grávidas nos ensaios clínicos, as informações sobre efeito teratogênico são advindos de estudos em animais, estudos epidemiológicos observacionais e de notificações pós-registro.

A ausência de informação na literatura sobre os efeitos de um determinado fármaco se usado durante a gravidez não significa que o mesmo seja seguro para usar neste período. Em caso de necessidade dar preferência àqueles com maior experiência clínica e com mais informação disponível na literatura.

Para auxiliar a escolha da melhor opção farmacoterapêutica em pacientes grávidas, foram criadas categorizações de risco na gravidez conforme os dados da literatura. Uma das classificações mais conhecidas é a utilizada pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos da América, que também é adotada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil. Conforme esta categorização, o risco gestacional é expresso pelas letras A, B, C, D e X, de acordo com nível de dano que os fármacos representam para o feto e a extensão da cautela que se deve ter no seu uso. A classificação da FDA, cujas categorias são listadas a seguir, tendem a simplificar demais um assunto tão complexo, portanto, deve sempre ser usada em conjunto com informações explicativas.

- 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: para este caso, há duas possibilidades: 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 de gravidez (e não há evidência de risco nos demais trimestres).
- Categoria C: as possibilidades são: os estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênese, embriocídio ou outro), e não há estudos controlados em mulheres; ou os estudos em mulheres e animais não estão disponíveis. Os fármacos classificados nesta categoria de risco devem ser empregados somente se o benefício potencial à mãe justificar o risco teórico ao feto.
- Categoria D: neste caso, há evidência positiva de risco sobre feto humano, mas os benefícios do uso em mulheres grávidas podem ser aceitáveis, pois superam os danos, por exemplo, se o fármaco é necessário em uma situação

de ameaça à vida da mulher grávida ou para uma doença grave em que fármacos mais seguros não possam ser usados ou são 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 grávidas excede claramente qualquer possível benefício. O fármaco é contraindicado em mulheres grávidas ou que possam engravidar no decorrer do tratamento.

Além desta classificação da FDA, que não contempla todos os fármacos, existe a do *Australian Drug Evaluation Committee – ADEC*, que também pode auxiliar os clínicos na escolha do medicamento a ser prescrito para uma mulher grávida. Esta categorização, mais extensa que a anterior, classifica os fármacos da seguinte maneira:

- Categoria A: fármacos usados por grande número de mulheres grávidas ou em idade fértil sem nenhuma evidência de aumento da frequência de má-formação ou de efeitos adversos diretos ou indiretos no feto.
- Categoria B1: fármacos usados por limitado número de mulheres grávidas ou em idade fértil sem evidência de aumento da frequência de má-formação 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 mulheres grávidas ou em idade fértil sem evidência de aumento da frequência de má-formação 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 mulheres grávidas ou em idade fértil sem evidência de aumento da frequência de má-formação 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, devido ao seu efeito farmacológico, provocam ou são suspeitos de induzir efeitos nocivos reversíveis no feto humano e no neonato sem causar má-formação. Estes efeitos podem ser reversíveis.
- Categoria D: fármacos que provocam, ou são suspeitos de causar, ou aumentam a incidência, de má-formação 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.

O FTN se propõe a ser uma fonte de busca útil para prescritores e outros profissionais da saúde escolherem e pesquisarem pela opção terapêutica para seus pacientes. A tabela a seguir inclui os fármacos da Rename que podem apresentar risco na gravidez, incluindo o trimestre em que provoca maior dano. Contudo, vale salientar que a ausência de um fármaco nesta lista não implica segurança absoluta e fontes especializadas devem ser consultadas.

FÁRMACOS E GRAVIDEZ

FÁRMACO	COMENTÁRIO
Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona	Corticosteroides atravessam a barreira placentária. Estudos em animais demonstram má-formação, risco de aborto e retardo do crescimento intrauterino.
acetato de hidrocortisona	Risco de anomalias fetais. Não aplicar em áreas extensas, em grandes quantidades e por tempo prolongado.
acetato de leuprorrelina	Contraindicado em mulheres grávidas ou que possam engravidar. Estudos em animais comprovaram ação teratogênica e risco de aborto espontâneo.
acetato de medroxiprogesterona	Contraindicado em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar. Podem ocorrer má-formação genitais e cardíacas em fetos de ambos os sexos.
acetato de megestrol	Contraindicado em mulheres grávidas ou que possam engravidar. Pode causar dano fetal.
acetazolamida	Evitar no primeiro trimestre da gravidez.
ácido acetilsalicílico	Evitar no terceiro trimestre: risco de hemorragia, atraso do início e aumento da duração do trabalho de parto. Evitar doses analgésicas nas últimas semanas; relação com fechamento do duto arterioso fetal no útero, possível hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido e <i>kernicterus</i> em neonatos ictericos.
ácido salicílico	Evitar o uso principalmente no terceiro trimestre. Estudos de aplicação excessiva em animais demonstraram potencial teratogênico e aumento do risco de hemorragia.
albendazol	Evitar engravidar durante o tratamento ou no prazo de 1 mês depois de completada a terapia. Não deve ser utilizado no primeiro trimestre de gravidez para infecção por nematódeos. Se houver suspeita de gravidez durante o tratamento, recomenda-se interrupção do mesmo e consulta a médico.
alendronato de sódio	Não recomendada a exposição prolongada durante gravidez.
alopurinol	Usar apenas se não houver alternativa mais segura e a doença levar risco para mãe ou bebê.
alteplase	Todos os trimestres: possibilidade de separação prematura da placenta nas primeiras 18 semanas. Durante a gravidez: risco de hemorragia materna e fetal. Período pós-parto: risco de hemorragia materna.
anastrozol	Contraindicado em mulheres grávidas ou que possam engravidar. Risco de aborto espontâneo e dano fetal.
antimoniato de meglumina	Há demonstração de embriotoxicidade. Evitar uso
arteméter	Contraindicado no primeiro trimestre. Se for necessário empregar, recomenda-se cautela nos demais semestres.
artesanato de sódio	Contraindicado no primeiro trimestre da gravidez.
artesanato de sódio + mefloquina	Evitar gravidez durante e por 3 meses após término de tratamento. Contraindicada no primeiro trimestre da gravidez.
asparaginase	Evitar o uso. Associado a má-formação fetal no primeiro trimestre. Pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal no segundo e no terceiro trimestres.
atenolol	Betabloqueadores durante a gravidez podem prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
azatioprina	Contraindicado em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar. Pacientes transplantadas não devem interromper o uso em caso de gravidez, mas necessitam supervisão cuidadosa.
benznidazol	Contraindicado no primeiro trimestre da gravidez.
brometo de pancurônio	Reduzir dose em mulheres que usam sulfato de magnésio para toxemia gestacional, uma vez que este aumenta bloqueio neuromuscular.
budesonida	Uso no primeiro trimestre associado a má-formação congênitas, especialmente musculares e cardíacas. monitorar neonatos que foram expostos a corticosteroides sistêmicos <i>in utero</i> quanto ao surgimento de hipoadrenalismo.
cabergolina	Uso não recomendado para pacientes com hipertensão gestacional pelo risco de pré-eclampsia ou eclampsia.
calcitriol	Possui alto potencial teratogênico; a hipercalcemia secundária pode provocar estenose supraavalar aórtica, lesão vascular e supressão da paratireóide no recém-nascido.
captopril	Contraindicado. Além de potenciais má-formação no primeiro trimestre, os IECA podem causar lesão ou morte no 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 má-formação. Contudo, os benefícios do uso do anticonvulsivante justificam seu uso, sob monitoria criteriosa, a despeito dos riscos.
carbonato de cálcio + colecalciferol	Evitar doses excessivas. Pode ocasionar hipercalcemia potencialmente teratogênica.
carbonato de lítio	Não é recomendado durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, devido ao risco de anomalia de Ebstein.
carboplatina	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
carvedilol	Evitar, especialmente no segundo e terceiro trimestres.
ciclofosfamida	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação 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 virilismo de feto feminino.
cisplatina	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
citarabina	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
citrato de clomifeno	Contraindicado. Aumento do risco de gravidez ectópica e da incidência de nascimentos múltiplos. Pode comprometer o desenvolvimento fetal.
citrato de dietilcarbamazina	Aguardar o nascimento da criança para instituir tratamento materno.
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.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
citrato de tamoxifeno	Evitar uso devido a possíveis danos fetais. Mulheres em idade fértil devem utilizar contracepção efetiva durante o tratamento e por até 2 meses após o término do mesmo.
clonazepam	Evitar no primeiro trimestre da gravidez. O recém-nascido pode apresentar sintomas de abstinência.
clorambucila	Evitar. Empregar contracepção efetiva durante uso em homens ou mulheres devido a risco de má-formação.
cloranfenicol e succinato de cloranfenicol	Uso próximo ao termo pode resultar em desenvolvimento da síndrome cinzenta no neonato.
cloridrato de amiodarona	Contraindicado em mulheres grávidas.
cloridrato de amitriptilina	Evitar, especialmente no primeiro trimestre. Reduzir dose no final da gravidez para evitar efeitos antimuscarínicos no recém-nascido.
cloridrato de biperideno e lactato de biperideno	Estudos em animais relataram teratogenicidade. Evitar.
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 ciprofloxacino	Evitar. Artropatias relatadas em animais. Há fármacos alternativos mais seguros.
cloridrato de clomipramina	Evitar, especialmente durante o primeiro trimestre. Reduzir dose ao final da gravidez para evitar efeitos anticolinérgicos no neonato.
cloridrato de clorpromazina	Relatos de efeitos extrapiramidais em neonatos. Letargia e dificuldades respiratórias foram descritos com doses acima de 500 mg/dia.
cloridrato de daunorrubicina	Não se recomenda, especialmente no primeiro trimestre. Considerar potencial mutagênico, carcinogênico e teratogênico. Recomenda-se uso de contraceptivo durante terapia com citotóxicos.
cloridrato de dopamina	Uso no primeiro trimestre de gravidez tem sido associado a efeito tocolítico e estudos em animais têm demonstrado aumento da incidência de anormalidades fetais.
cloridrato de doxiciclina	Contraindicado. Relato de efeito sobre o esqueleto e o desenvolvimento no primeiro trimestre, em estudos com animais. No segundo e terceiro trimestres, descoloração dos dentes e hepatotoxicidade materna com altas doses parenterais.
cloridrato de doxorubicina	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
cloridrato de epinefrina ou hemitartrato de epinefrina	Atravessa a placenta. Estudos indicam relação com má-formação grave ou leve no primeiro trimestre. Se necessário, efedrina seria melhor escolha na gravidez. Parto: pode atrasar o segundo estágio.
cloridrato de gencitabina	Estudos têm demonstrado risco fetal. No entanto, os benefícios do tratamento da grávida devem sobrepor-se aos riscos para o feto.
cloridrato de hidralazina	Risco de trombocitopenia neonatal após o uso prolongado do fármaco. Primeiro e segundo trimestres: evitar.
cloridrato de idarrubicina	Evitar. Primeiro trimestre: associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
cloridrato de lidocaína	Terceiro trimestre: uso de doses elevadas, após bloqueio paracervical ou epidural, pode causar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia neonatal.
cloridrato de lidocaína + glicose	Terceiro trimestre: uso de doses elevadas, após bloqueio paracervical ou epidural, pode causar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia neonatal.
cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina	Terceiro trimestre: uso de doses elevadas, após bloqueio paracervical ou epidural, pode causar depressão respiratória, hipotonia e bradicardia neonatal.
cloridrato de mefloquina	Evitar gravidez durante e por 3 meses após término de tratamento.
cloridrato de midazolam	Prescrever em monoterapia, na menor dose efetiva e pelo período mais curto possível. Não é recomendado para indução de anestesia na cesariana.
cloridrato de naloxona	A dependência materna a opiáceos pode ser acompanhada de dependência fetal. Naloxona atravessa a placenta, rapidamente aparecendo no sangue fetal 2 minutos após a dose materna, podendo precipitar sintomas de abstinência no feto e na mãe.
cloridrato de nortriptilina	Evitar, especialmente no primeiro trimestre. Reduzir dose ao final da gravidez para evitar efeitos anticolinérgicos no neonato.
cloridrato de ondansetrona	Atravessa a barreira placentária no primeiro trimestre de gravidez. Segurança durante a gravidez está melhor estabelecida com outros antieméticos; anti-histamínicos e vitamina B6 parecem ser alternativas mais seguras.
cloridrato de penicilamina	Contraindicado.
cloridrato de piridoxina	Doses acima de 100 a 200 mg/dia, por tempo prolongado, podem causar efeitos adversos no sistema neuronal em desenvolvimento. Nas doses indicadas é seguro na gravidez.
cloridrato de prilocaína + felipressina	Terceiro trimestre da gravidez: depressão respiratória neonatal, hipotonia e bradicardia; metemoglobinemia após bloqueio paracervical.
cloridrato de prometazina	Evitar no período de 2 semanas antes do parto, pelo risco de inibição da agregação plaquetária no recém-nascido.
cloridrato de propranolol	O uso de betabloqueadores pode prejudicar o crescimento do feto, causar hipoglicemia e bradicardia neonatal.
cloridrato de tiamina	Doses excessivas oferecem risco.
cloridrato de verapamil	Pode ter efeito tocolítico.
dacarbazina	Potencialmente mutagênica e teratogênica. Utilizar contraceptivo até 6 meses após o tratamento.
dactinomicina	Risco de má-formação quando utilizada no primeiro trimestre.
dalteparina	Não usar produtos contendo álcool benzílico, pelo risco de toxicidade neonatal.
dapsona	No terceiro trimestre de gravidez pode causar hemólise neonatal e metemoglobinemia. Recomenda-se administração de 5 mg de ácido fólico na grávida.
dexametasona e acetato de dexametasona	Monitorar sinais de insuficiência adrenocortical no neonato.
diazepam	Evitar no primeiro trimestre de gravidez. Primeiro e segundo trimestres: pode aumentar risco de aparecimento de fissura labial palatina. Próximo ao parto induz hipotonia e sintomas de abstinência no recém-nascido.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
dicloridrato de quinina e sulfato de quinina	Primeiro trimestre: a administração de doses altas é teratogênica e pode induzir aborto. Aumento do risco de hipoglicemia na grávida.
didanosina	Primeiro trimestre: aumenta risco de acidose láctica e esteatose hepática. Terceiro trimestre: monitorar frequentemente enzimas hepáticas e eletrólitos.
difosfato de primaquina	Terceiro trimestre: pode causar hemólise neonatal e metemoglobinemia. Risco de hemólise em feto deficiente de G6PD.
dipirona sódica	Primeiro e terceiro trimestres: possível fechamento prematuro de duto 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	Primeiro trimestre da gravidez: associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e maturação fetal.
efavirenz	Associado a teratogenicidade em estudos com animais. Evidências de risco fetal em humanos. Utilizar método contraceptivo até 12 semanas após o término do tratamento.
enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Risco de má-formação fetal. Pode ocorrer aumento da incidência de gravidez ectópica.
estreptoquinase	Possibilidade de descolamento prematuro da placenta nas primeiras 18 semanas; risco de hemorragia materna/fetal durante gravidez e materna no pós-parto.
estriol	Estrogênios em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de má-formação fetal.
etinilestradiol + levonorgestrel	Estrogênios em geral não devem ser utilizados durante a gravidez. Estudos epidemiológicos mostraram risco de má-formação fetal.
etoposídeo	Têm sido relatados efeitos teratogênicos. Dependendo da natureza da malignidade, da progressão da doença e do estágio da gravidez, a quimioterapia pode ser adiada até que se complete a maturação fetal. O parto pré-termo pode ser alternativa desde que se possam conciliar os riscos materno e fetal.
fator IX de coagulação (concentrado)	Estudos em animais apontam teratogenicidade. Administrar somente quando claramente necessário.
fenitoína sódica	Se possível, interromper antes da gravidez. Entretanto, convulsões não controladas em grávidas podem determinar hipóxia fetal secundária. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento com fenitoína, avisar a grávida sobre possíveis danos fetais.
fenobarbital	Não recomendado, devido a relatos de efeitos teratogênicos, exceto quando as convulsões maternas ofereçam grande risco ao feto; se houver opção pelo uso, administrar a menor dose efetiva e avisar a grávida dos riscos. 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 juntamente com parto traumático.
fluconazol	Evitar no primeiro trimestre, especialmente as doses altas. Risco de anormalidades congênitas.
fluoruracila	Contraindicado na gravidez e em mulheres planejando gravidez.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
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 dissódico de dexametasona	Monitorar sinais de insuficiência adrenocortical no neonato.
fosfato sódico de prednisolona	Risco de hipoadrenalismo. Monitorar crianças e mães.
glibenclamida	Primeiro trimestre: risco de hipoglicemia neonatal. Recomenda-se substituir por insulina durante a gravidez. Suspender o uso dois dias antes do parto.
gliclazida	Primeiro trimestre: risco de hipoglicemia neonatal.
haloperidol e decanoato de haloperidol	Terceiro trimestre: risco de efeitos extrapiramidais no neonato. Utilizar somente se o benefício potencial justificar potencial risco ao feto.
halotano	Terceiro trimestre: risco de depressão respiratória neonatal.
hemitartrato de norepinefrina	Evitar. Risco de redução da perfusão placentária. Final da gravidez: pode causar contração uterina com risco de asfixia fetal.
heparina sódica	Uso por mais de um mês oferece risco materno de osteopenia, osteoporose e trombocitopenia. Sugere-se uso de cálcio profilático e suplementação de vitamina D.
hidroclorotiazida	Não recomendado para tratamento da hipertensão na gravidez, pelo risco de trombocitopenia neonatal.
hidróxido de magnésio + hidróxido de alumínio	Evitar uso prolongado de doses altas.
hidroxiureia	Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos de contracepção efetivos.
ibuprofeno	Contraindicado no terceiro trimestre: com uso regular provoca fechamento do duto arterial 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 a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
imipeném+ cilastatina	Toxicidade demonstrada em animais.
iodo + iodeto de potássio (solução de iodeto de potássio iodada)	Contraindicado. Segundo ou terceiro trimestres: risco de bócio e hipotireoidismo neonatal, pela supressão da função tireoidiana neonatal.
iodopovidona	Pode ocorrer absorção de iodo em quantidade suficiente para afetar a tireoide neonatal.
isetionato de pentamidina	Evitar o uso. Mas, leishmaniose visceral e pneumonia por <i>P. carinii</i> (<i>P. jiroveci</i>), potencialmente fatais, devem ser tratadas sem demora.
isoflurano	Primeiro trimestre: pode ocasionar aumento do sangramento uterino. Terceiro trimestre: risco de depressão respiratória neonatal.
itraconazol	Contraindicado.
ivermectina	Contraindicada. Risco de teratogenia. Aguardar parto para iniciar tratamento.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
lamivudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento da infecção por HIV na gravidez reduz a toxicidade ao feto, reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical. Grávidas são mais susceptíveis a acidose láctica e lesão hepática, monitorar com frequência os eletrólitos e enzimas hepáticas no terceiro trimestre da gravidez.
levodopa + benserazida	Risco potencial de má-formação visceral e esquelética, demonstrado em animais.
levodopa + carbidopa	Risco potencial de má-formação visceral e esquelética, demonstrado em animais.
levonorgestrel	Contraindicado em grávidas ou na possibilidade de gravidez. Na vigência de gravidez informar que pode haver risco para o feto e orientar a suspensão do fármaco.
levotiroxina sódica	Monitorar a concentração plasmática materna de TSH a cada trimestre: tiroxina atravessa a barreira placentária e pode causar dano ao feto.
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.
losartana potássica	Evidência positiva de risco fetal, mas os benefícios podem ser aceitáveis apesar do risco.
maleato de enalapril	Contraindicado em todos os trimestres. Determina má-formação, principalmente no 2º e 3º trimestres.
manitol	Não recomendado, em função do influxo intravenosa de fluidos nos pulmões e cérebro.
melfalana	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
mercaptopurina	Não recomendado. Aumento na incidência de aborto no primeiro trimestre da gravidez. Recomenda-se contraceptivos durante terapia com fármaco citotóxico.
mesilato de desferroxamina	Contraindicado.
metotrexato e metotrexato de sódio	Pode desencadear efeitos adversos no feto. Empregar métodos contraceptivos efetivos em homens e mulheres férteis, por 3 meses após descontinuação do metotrexato.
metronidazol e benzoilmetronidazol	Primeiro trimestre: contraindicado. Segundo e terceiro trimestres: avaliar o risco-benefício. Evitar regime de doses elevadas.
misoprostol	Caso a tentativa de aborto não seja bem sucedida, a gravidez deve ser interrompida por método alternativo, devido ao risco de má-formação fetal.
nevirapina	Contraindicada, 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.
nicotina	Contraindicada.
nifedipino	Pode inibir trabalho de parto.
nitrofurantoína	Terceiro trimestre: pode provocar hemólise neonatal se usada a termo.
noretisterona	Riscos claramente ultrapassam os benefícios. Contraindicada em mulheres que estão ou planejam engravidar.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
omeprazol e omeprazol sódico	Evitar o uso, especialmente no primeiro trimestre de gravidez. Há relatos de anormalidades congênitas em humanos.
oxaliplatina	Estudos têm mostrado risco fetal. No entanto os benefícios do tratamento da grávida devem ultrapassar os riscos para o feto.
oxamniquina	É preferível postergar o tratamento para depois do parto, a não ser que seja necessária intervenção imediata. Não se sabe se atravessa a placenta.
óxido nitroso	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal.
paclitaxel	Evitar o uso. Associado ao surgimento de má-formação e baixo peso ao nascer.
palmitato de retinol	Doses elevadas de retinol (acima de 2.500 UI), bem como a deficiência grave desta vitamina são perigosas ao feto. Doses altas: risco de teratogenia, principalmente no primeiro trimestre. Evitar em grávidas ou na possibilidade de engravidar. Deficiência: Betacaroteno, precursor de retinol que não se mostra teratogênico, pode ser considerado boa alternativa.
pamidronato dissódico	Atravessa a barreira placentária e determina efeitos adversos no feto.
pirimetamina	Primeiro trimestre: contraindicado. Risco teórico de teratogênese.
podofilina	Evitar uso em todos os trimestres de gravidez. Risco de morte neonatal e teratogênese.
polivitamínico	Ver palmitato de retinol.
prednisona	Risco de redução do crescimento intrauterino na vigência de tratamento sistêmico prolongado ou repetido. Recomenda-se uso de corticosteroides durante trabalho de parto. Monitorar retenção de líquidos.
propiltiouracila	Não recomendado. Reduzir dose se for imprescindível. Segundo e terceiro trimestres: pode promover bócio e hipotireoidismo neonatal.
propofol	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal. Não exceder 6 mg/kg/hora para dose de manutenção.
rifampicina	Evitar. Primeiro trimestre: doses elevadas apresentaram teratogenicidade em animais. Terceiro trimestre: risco aumentado de hemorragia neonatal.
rifampicina + isoniazida + pirazinamida + cloridrato de etambutol	Evitar. Primeiro trimestre: doses elevadas de rifampicina apresentaram teratogenicidade em animais. Terceiro trimestre: risco aumentado de hemorragia neonatal.
ritonavir	Primeiro trimestre: recomenda-se evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento da infecção por HIV na gravidez reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.
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.
sinvastatina	Contraindicada.
solução de iodo composto para teste de Schiller	Contraindicada.
succinato de metoprolol ou tartarato de metoprolol	Não usar, principalmente no segundo e terceiro trimestres.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
succinato sódico de hidrocortisona	Risco de retardo do crescimento intrauterino.
succinato sódico de metilprednisolona	Evitar. Há associação entre uso de metilprednisolona na gravidez e ocorrência de fenda palatina.
sulfadiazina	Não deve ser usada próxima ao trabalho de parto pelo risco de hiperbilirrubinemia do recém-nascido. Terceiro trimestre: contraindicada devido ao risco de hemólise e metemoglobinemia neonatal.
sulfametoxazol + trimetoprima	Primeiro trimestre: risco de teratogenia, pela ação antagonista da síntese de folatos. Terceiro trimestre: risco de hemólise e metemoglobinemia neonatal. Evitar o uso após 32 semanas de gravidez, pois compete com a ligação da bilirrubina à albumina, podendo causar kernicterus no recém-nascido.
sulfassalazina	Risco teórico de hemólise neonatal, principalmente em crianças com deficiência de G6PD, deve ser dado à mãe suplemento adequado de folato. Dados em humanos sugerem baixo risco, raramente icterícia.
sulfato de bário	Contraindicado.
sulfato de bleomicina	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
sulfato de estreptomicina	Segundo e terceiro trimestre: pode causar lesão no nervo auditivo ou vestibular. Monitorar a concentração sérica de estreptomicina.
sulfato de gentamicina	Segundo e terceiro trimestres: lesão aos nervos auditivo e vestibular. Evitar. Se administrado, monitorar a concentração plasmática.
sulfato de magnésio	Quando usado na grávida monitorar taxa cardíaca fetal.
sulfato de morfina	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal. Podem surgir efeitos de abstinência em neonatos de mães dependentes. Estase gástrica e risco de pneumonia por 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 pode induzir aborto. No entanto, o risco de malária é considerado maior que o risco para o feto.
sulfato de salbutamol	Por via parenteral pode afetar o miométrio e oferecer potenciais riscos cardiovasculares à grávida.
sulfato de vimblastina	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal.
sulfato de vincristina	Contraindicado.
talidomida	Contraindicada. Fármaco teratogênico. Usar métodos efetivos de contracepção. Mulheres: utilizar dois métodos, de barreira e hormonal, iniciando um mês antes do início, durante e por um mês após o fim do tratamento. Homens: utilizar preservativo por uma semana antes do término do tratamento.
tioguanina	Primeiro trimestre: uso associado a má-formação fetal. Segundo e terceiro trimestres: pode determinar retardo no crescimento e na maturação fetal. Evitar o uso. Recomenda-se efetiva contracepção, durante o uso, por homens ou mulheres.
tiopental sódico	Terceiro trimestre: depressão respiratória neonatal.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
tuberculina (derivado proteico purificado)	Gravidez pode interferir no diagnóstico.
vacina BCG	Primeiro trimestre: risco teórico de má-formação congênitas.
vacina febre amarela (atenuada)	Evitar, a menos que o risco de exposição seja alto. Risco teórico de má-formação no primeiro trimestre. Se for necessário viajar para área endêmica, considera-se o risco da vacinação inferior ao da infecção por febre amarela, especialmente após o sexto mês. Se possível, adiar vacinação para o terceiro trimestre.
vacina influenza (inativada)	Recomenda-se administrar a partir do segundo trimestre de gravidez para evitar a fase com maior incidência de abortos espontâneos.
vacina meningocócica AC (polissacarídica)	Contraindicada, a não ser em emergência epidemiológica.
vacina meningocócica BC (polissacarídica)	Não deve ser administrada a mulheres grávidas, a menos que se considere justificado por elevado risco epidemiológico.
vacina poliomielite tipos 1, 2 e 3 (atenuada)	Não se recomenda, a menos que haja grande risco de exposição inevitável.
vacina sarampo (atenuada)	Primeiro trimestre: risco teórico de má-formação, contudo o benefício pode superar o risco fetal. Concepção deve ser evitada pelo menos nos 3 meses seguintes à vacinação.
vacina sarampo, caxumba e rubéola	Concepção deve ser evitada até 4 semanas após vacinação.
valproato de sódio ou ácido valproico	Pode ser teratogênico e causar má-formação como defeito no tubo neural. Considerar uso somente depois de discutidos os riscos potenciais ao feto e quando a gravidade e a frequência as convulsões maternas não permitirem a retirada do fármaco. Monitorar desenvolvimento do tubo neural e parâmetros de coagulação. pode ser feita suplementação com ácido fólico até que a gravidez se complete. Monitorar níveis séricos de glicose nas primeiras horas de vida em neonatos de mães que utilizaram valproato.
varfarina sódica	O risco em mulheres grávidas claramente supera qualquer possibilidade de benefício. Contraindicada em todos os trimestres da gravidez: má-formação congênita; hemorragia fetal e neonatal durante o parto.
zidovudina	Primeiro trimestre: evitar. Segundo e terceiro trimestres: o benefício do uso é maior que o risco. O tratamento da infecção por 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 da infecção por HIV na gravidez reduz a progressão da doença na mãe e previne a transmissão vertical.

Referências

- BEERS, M. H.; BERKOW, R. (Eds.). The Merck Manual of diagnosis and therapy. 17. ed. New Jersey: Merck Research Laboratories; 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Formulário Terapêutico Nacional 2008*: Rename 2006. Brasília, 2008.
- BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 7. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. *British national formulary*. 57. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2009. Disponível em: <<http://www.medicinescomplete.com>>.

COLLABORATIVE GROUP ON DRUG USE IN PREGNANCY – CGDUP. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, [S.l.], v. 39, p. 185-196. 1992.

FONSECA, M. R. C. C.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 205-12, 2002.

KLASCO, R. K. (Edit.) DRUGDEX SYSTEM [Database on the Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX, 1974-2010. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acessado em: 02 mar. 2010.

NSAIDs, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and isotretinoin: still too many pregnant women exposed. *Prescrire International*, v. 19, n. 105, p. 25, 2010.

OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S.; PAUMGARTTEN, F. J. R.; SYLVER, L. D. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio De Janeiro, v. 9, n. 4, p. 387-96, 2004.

SALDANHA, P. H. A tragédia da talidomida e o advento da teratologia experimental. *Rev. Brasil. Genet.*, Ribeirão Preto, SP, v. 17, n. 4, p. 449-64, 1994.

WANNMACHER, L. Fármacos em gravidez e lactação. In: FUCHS, F. D.; WANNAMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. p. 36-41.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model Formulary 2008. Geneva: World Health Organization; 2008.

YAFFE, S. J. Introduction. In: BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. xiii-xvii.

Apêndice B – Fármacos e Lactação

Isabela Heineck, Luciane Cruz Lopes, Rogério Hoefler, Miriam de Barcellos Falkenberg, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Rosa Martins, Jardel Corrêa de Oliveira e José Ruben de Alcântara Bonfim

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, desprezando o leite retirado após início do tratamento. Observar as recomendações dos bancos de leite humano <http://www.bvsam.iciict.fiocruz.br/normastecnicas/doadoras.pdf>.
- 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 prolongado podem alcançar níveis elevados no leite, representando maior risco potencial para o lactente. Nesse caso, considerar a possibilidade de realizar monitoria 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 gastrointestinais 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 da Rename e o uso na lactação. A ausência de um fármaco nesta lista não implica segurança absoluta.

Bibliografia:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias*. 2. ed. Brasília, 2010. 92 p.
2. BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. GIUGLIANI, C.; GIUGLIANI, E. R. J. Uso de drogas na amamentação. In: SANSEVERINO, M. T. V.; SPRITZER, D. T.; SHÜLLER-FACCINI, L. (Org.). *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: Ed. Universidade, 2001, p. 519 – 35.

4. MENGUE, S. S. Os medicamentos durante a gravidez e a amamentação. In: SCHENKEL, E. P.; MENGUE, S. S.; PETROVICK, P. R. *Cuidados com os medicamentos*. 4. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2004. p. 89 – 94.
5. TAKETOMO, C. K.; HODDING, J. H.; KRAUS DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 12. ed. Hudson: Lexi-Comp, 2005.
6. WANNMACHER L. Fármacos em gravidez e lactação. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 936 – 41.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. *WHO Model Formulary 2008*. Geneva: World Health Organization, 2009. [CD-ROM]

FÁRMACOS E LACTAÇÃO

FÁRMACO	COMENTÁRIO
acetato de hidrocortisona (tópico)	Não deve ser aplicado no seio antes da amamentação.
acetato de leuprorrelina	Não se recomenda, pelos efeitos adversos potenciais no lactente.
acetazolamida	Potencial para reações adversas graves.
ácido acetilsalicílico	Uso por curta duração é seguro em dosagem usual. Monitorar lactente. Uso regular de doses elevadas pode diminuir a função plaquetária e produzir hipoprotrombinemia no lactente se estoques de vitamina K são baixos. Possível risco de síndrome de Reye.
antimoniato de meglumina	Contraindicado.
asparaginase	Se necessário utilizar, interromper amamentação.
atenolol	Recomenda-se monitorar o lactente.
azatioprina	Contraindicada. Se necessário utilizar, interromper a amamentação.
azitromicina	Usar somente quando não houver alternativa.
besilato de anlodipino	Não se recomenda amamentar.
besilato de atracúrio	Evitar lactação por 24 horas após a administração de bloqueadores neuromusculares em nutrízes.
brometo de ipratrópio	Recomenda-se monitorar o lactente.
calcitriol	Altas doses sistêmicas: pode causar hipercalcemia no lactente.
captopril	Não recomendado.
carbamazepina	Concentrações no leite variam de 15 a 69% daquela encontrada no plasma materno. Recomenda-se monitorar o lactente.
carbonato de cálcio + colecalciferol	Doses altas podem causar hipercalcemia no lactente. Monitorar concentração de cálcio sérico.
carbonato de lítio	Há relatos de hipotonia, hipotermia, cianose e mudanças no eletrocardiograma do lactente.
carboplatina	Evitar o uso.
carvedilol	Não recomendado.
ciclofosfamida	Contraindicada. A ciclofosfamida pode interferir no metabolismo celular do lactente.
ciclosporina	Risco potencial de efeitos adversos graves (hipertensão, nefrotoxicidade e malignidade) no lactente.
cipionato de testosterona	Masculinização de meninas e desenvolvimento sexual precoce de meninos. Pode suprimir a produção láctea recomendada.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
cisplatina	Não recomendado. Potencial citotóxico.
citarabina	Risco potencial de supressão de medula óssea. Se necessário utilizar, interromper a lactação.
citrato de clomifeno	Pode suprimir a produção láctea.
citrato de fentanila	Risco de depressão respiratória e sedação para o lactente, mesmo se o fármaco alcançar o leite materno em baixas concentrações.
citrato de tamoxifeno	Evitar. Pode suprimir a produção láctea.
clofazimina	Pode alterar a cor do leite, com possibilidade de alterar reversivelmente a cor da pele do lactente.
clorambucila	Evitar amamentar.
cloranfenicol, palmitato e succinato sódico de cloranfenicol	Pode causar mielossupressão em lactentes. A concentração no leite materno é baixa para causar a síndrome cinzenta.
cloridrato de amiodarona	Não recomendado.
cloridrato de amitriptilina	Monitorar a criança para determinar ocorrência de sonolência.
cloridrato de ciprofloxacino	Altas concentrações no leite. Se possível usar outros fármacos mais seguros.
cloridrato de clomipramina	Monitorar o lactente para surgimento de sonolência.
cloridrato de clorpromazina	Monitorar lactente para sonolência, devido a pequenas concentrações no leite materno.
cloridrato de daunorubicina	Contraindicado.
cloridrato de doxiciclina	Se possível, empregar outro fármaco.
cloridrato de doxorubicina	Contraindicado.
cloridrato de gencitabina	Evitar. Risco de efeitos adversos no lactente.
cloridrato de idarubicina	Evitar amamentação.
cloridrato de mefloquina	Contraindicado quando o recém-nascido tem menos de 3 meses. Evitar amamentar após esse período.
cloridrato de metoclopramida	Potencial para efeitos no SNC. Monitorar lactente.
cloridrato de penicilamina	Contraindicado.
cloridrato de prometazina	Recomenda-se monitorar lactentes para sedação excessiva, excitação ou irritabilidade.
cloridrato de verapamil	Não recomendado.
cloridrato e lactato de biperideno	Pode inibir a produção de leite materno.
dactinomomicina	Evitar.
dapsona	Oferece baixo risco ao lactente, porém recomenda-se monitorar lactente para icterícia.
diazepam	É preferível restringir o uso durante lactação.
dicloridrato de quinina e sulfato de quinina	Risco de hemólise em crianças com deficiência na G6PD.
difosfato de primaquina	Risco de hemólise em crianças com deficiência de G6PD.
dipirona sódica	Evitar lactação durante e 48 h após o uso do fármaco.
docetaxel	Recomenda-se suspender lactação.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
estriol	Estrogênios em geral são contraindicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno.
estrogênios conjugados	Estrogênios em geral são contraindicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno.
etinilestradiol + levonorgestrel	Estrogênios em geral são contraindicados para mulheres que estejam amamentando. Pode ocorrer alteração da produção e da composição do leite materno.
fator VIIa de coagulação	Interromper amamentação ou a administração do fármaco, considerando importância do fármaco para a nutriz.
fenobarbital	Lactentes podem experimentar sedação excessiva e ainda sintomas de retirada pela descontinuação súbita da amamentação. Risco de ocorrência de metemoglobinemia em lactentes cujas mães utilizam fenobarbital. Pode inibir reflexo de sucção no lactente.
fenofibrato	Não recomendado em lactantes devido a indícios de carcinogenicidade em ratos.
fluconazol	Não recomendado.
fluoruracila	Considerar risco para o lactente quando via parenteral.
fosfato de codeína	Há variação considerável na capacidade das nutrizes em metabolizar codeína-morfina; intoxicação relatada em lactente.
fumarato de tenofovir desoproxila	Contraindicado.
furosemda	A concentração do fármaco é muito baixa para ser prejudicial, porém pode reduzir a produção de leite.
glibenclamida	Risco de hipoglicemia para o lactente.
gliclazida	Risco de hipoglicemia para o lactente.
haloperidol e decanoato de haloperidol	Limitar o número de mamadas quando a dose materna é elevada. Monitorar o lactente para surgimento de sonolência.
hidroclorotiazida	Doses altas podem inibir lactação.
hidroxiureia	Excretada no leite materno em níveis médios de até 6,1 microgramas/mL. Embora esta concentração seja considerada baixa, há o risco potencial de efeitos adversos no lactente.
iodo + iodeto de potássio (solução de iodeto de potássio iodada)	Interromper amamentação. Risco de bócio e hipotireoidismo para o lactente.
iodopovidona	Evitar. Iodo absorvido a partir de preparações vaginais pode ser encontrado no leite materno.
isetionato de pentamidina	Evitar o uso.
isoniazida	Monitorar a criança para possível toxicidade. Risco teórico de convulsões e neuropatia. Recomendável piridoxina profilática para a mãe e o lactente.
isoniazida + rifampicina	Monitorar o lactente para possível toxicidade. Risco teórico de convulsão e neuropatia. Recomendável piridoxina para a mãe e o lactente. Rifampicina: não existem relatos de problemas em humanos.
itraconazol	Não recomendado. Distribuído no leite.
ivermectina	Evitar tratar a mãe antes que a criança tenha 1 ano de idade.
levodopa + benserazida	Evitar. Pode suprimir lactação. Excretada no leite materno.
levodopa + carbidopa	Evitar. Pode suprimir lactação. Excretada no leite materno.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
lopinavir + ritonavir	A solução oral contém propilenoglicol, deve ser evitada em grávidas e lactantes.
loratadina	Uso não recomendado. Se inevitável, monitorar o lactente para sedação.
losartana potássica	Não recomendado.
maleato de dexclorfeniramina	Em doses usuais é considerado seguro. Monitorar criança para sedação excessiva, excitação ou irritabilidade.
maleato de ergometrina	Pode produzir efeitos lesivos ao lactente. Prescrever fármaco alternativo ou interromper amamentação. Administração prolongada pode inibir lactação.
melfalana	Não recomendada.
mercaptopurina	Contraindicada.
metotrexato e metotrexato de sódio	Risco de efeitos adversos graves no lactente.
metronidazol	Caso seja necessário o uso do fármaco interromper amamentação durante sua administração e por 2 dias após o final da terapia. Altera o sabor do leite.
midazolam ou cloridrato de midazolam	Recomenda-se evitar a amamentação por 24 horas após a administração do fármaco.
nicotina	Contraindicada.
nitrofurantoína	Pode provocar hemólise em lactentes com deficiência de G6PD.
noretisterona	Doses altas podem suprimir lactação e alterar composição do leite.
ocitocina	Pode alterar produção ou composição do leite. Se não houver fármaco alternativo, monitorar 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 24 horas após a interrupção do fármaco.
omeprazol e omeprazol sódico	Risco potencial para reações adversas graves ao lactente.
oxacilina sódica	Pode levar a sensibilização, diarreia, candidíase e exantema nos lactentes.
oxaliplatina	Evitar a amamentação. Risco de efeitos adversos no lactente.
oxamniquina	Recomenda-se não amamentar por 3 a 4 horas após uso do fármaco.
paclitaxel	Evitar o uso.
palmitato de retinol	Doses altas empregadas pela nutriz podem causar efeitos adversos graves em neonatos.
pamidronato dissódico	Evitar o uso. Risco de efeitos sobre o lactente.
pirimetamina	Evitar a amamentação. Evitar a administração de outros antagonistas do folato ao lactente.
praziquantel	Utilizar a menor dose possível e monitorar o desenvolvimento neonatal.
prednisona	Doses elevadas podem afetar função suprarrenal do lactente. Monitorar função suprarrenal do lactente se a lactante usar doses elevadas. Reduzir dose se amamentação ocorrer 3 a 4 horas após administração do medicamento.
sinvastatina	Contraindicada.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
succinato sódico de hidrocortisona	Efeitos sistêmicos no lactente são improváveis com doses menores que o equivalente a 40 mg de prednisolona diariamente. Monitorar função suprarrenal do lactente com doses mais altas.
sulfadiazina de prata	Pode haver risco ao lactente pela presença da sulfadiazina.
sulfassalazina	Monitorar a criança para diarreia e icterícia. Risco teórico de hemólise neonatal especialmente se houver deficiência de G6PD.
sulfato de atazanavir	Contraindicado.
sulfato de bleomicina	Contraindicado.
sulfato de estreptomicina	Monitorar lactente quanto ao aparecimento de afta e diarreia.
sulfato de gentamicina	Monitorar lactente quanto ao aparecimento de candidíase e diarreia.
sulfato de morfina	Uso por período curto é seguro em doses usuais. Monitorar o lactente. Sintomas de retirada em neonatos de mães dependentes.
sulfato de vimblastina	Contraindicado.
sulfato de vincristina	Contraindicado.
talidomida	Evitar amamentação devido ao potencial para efeitos adversos.
tioguanina	Evitar o uso.
vacina febre amarela (atenuada)	Vacinação contraindicada devido ao risco de encefalite, em especial se o lactente tiver menos de 9 meses de idade.
valproato de sódio ou ácido valproico	Recomenda-se interromper amamentação. Risco de potenciais efeitos adversos no lactente.
varfarina sódica	Risco de hemorragia, aumentado pela deficiência concomitante de vitamina K.

Apêndice C – Fármacos e Hepatopatias

Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Isabela Heineck, Luciane Cruz Lopes, Rogério Hoefler, Miriam de Barcellos Falkenberg, Rosa Martins, Jardel Corrêa de Oliveira e José Ruben de Alcântara Bonfim

Os fármacos são eliminados mais comumente por biotransformação hepática e por excreção renal e biliar. Embora a biotransformação possa ser feita em outros tecidos, o fígado é o principal órgão onde é realizada. O metabolismo transforma substâncias com caráter predominante lipofílico em hidrofílico, para que possam ser eliminadas nos rins, o principal órgão de excreção. Os fármacos administrados por via oral e absorvidos no intestino chegam à circulação portal antes da sistêmica. Alguns passam por algum grau de metabolismo logo na primeira passagem pelo fígado. Disfunções hepáticas decorrentes de hepatite, hepatopatia por alcoolismo, cirrose, esteatose hepática e hepatocarcinoma em potencial 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. A redução no metabolismo pode determinar aumento de toxicidade. Para alguns fármacos isto ocorre pelo aumento da biodisponibilidade oral, aumentando o risco de efeitos adversos graves. São exemplos a citarabina, difosfato de cloroquina e o etoposídeo, entre outros. É preciso então considerar possíveis ajustes na dose ou no intervalo de administração. Em determinados casos é preciso realizar monitoria plasmática quanto ao surgimento de efeitos tóxicos, caso seja imprescindível a utilização de certos fármacos em hepatopatas, são exemplo o cloridrato de propranolol, oxacilina sódica, saquinavir. 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 anti-inflamatórios não-esteroides (AINE). A retenção de sódio e água determinada pela cirrose pode ser exacerbada por AINE e corticosteroides.

Pacientes com 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 sulfato de morfina, entre outros, podem determinar coma ou pré-coma.

Em geral, fármacos são metabolizados sem afetar o fígado, embora alguns apresentem toxicidade hepática (isoniazida – associada ou não à rifampicina – nitrofurantoína, paracetamol, pirazinamida, tioguanina).

O quadro a seguir apresenta os fármacos da Rename que podem provocar hepatopatias, os que exigem precaução para prescrição ou que podem necessitar ajuste de dose ou monitorização.

Bibliografia

1. BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. 2021 p.
2. GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. *Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 617 p.

FÁRMACOS E HEPATOPATIAS

FÁRMACO	COMENTÁRIO
acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona	Pode ser necessário ajuste de dose.
acetato de hidrocortisona	Pode ser necessário ajuste de dose.
acetato de medroxiprogesterona	Evitar uso em hepatopatias.
acetazolamida	Recomenda-se não usar na insuficiência hepática grave. Diuréticos podem induzir pré-coma ou coma.
ácido acetilsalicílico	Evitar em doença hepática grave, pois há aumento do risco de sangramento gastrointestinal.
albendazol	Monitorar função hepática.
alopurinol	Monitorar periodicamente a função hepática no início do tratamento.
alteplase	Contraindicada na doença hepática grave: risco aumentado de sangramento.
aminoácidos	Risco de alcalose metabólica, hiperamoniemia, estupor e coma.
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.
anfotericina B	Monitorar função hepática.
antimoniato de meglumina	Contraindicado.
artesanato de sódio	Potencialmente hepatotóxico.
azatioprina	Reduzir dose. Monitorar com maior frequência as contagens de sangue total.
azitromicina	Contraindicada. Icterícia relatada.
besilato de anlodipino	Ajustar dose.
brometo de pancurônio	Possível atraso do início do efeito, necessidade de doses mais altas e tempo de recuperação prolongado.
budesonida	Reduzir dose em pacientes com doença hepática moderada a grave. Monitorar para sinais e sintomas de hipercorticismismo.
cabergolina	Reduzir dose em hepatopatia grave.
calcitriol	Evitar em hepatopatia grave.
carbonato de cálcio + colecalciferol	Absorção reduzida, podendo requerer doses maiores. Fármacos que não requeiram hidroxilação hepática, como calcitriol, são preferidos.
carvedilol	Contraindicado na insuficiência hepática grave.
cefalexina ou cefalexina monoidratada	Pode aumentar as transaminases.
cefalotina sódica	Pode aumentar as transaminases.
cefotaxima	Ajustar a dose apenas se houver nefropatia associada.
ceftriaxona sódica	Ajustar dose apenas se houver nefropatia associada.
ciclosporina	Biodisponibilidade pode ser menor que 10%, pela redução na absorção, em pacientes com transplante hepático ou com doenças hepáticas. Ajustar dose. Em pacientes com fibrose cística e transplante cardíaco ou pulmonar, podem requerer doses duas vezes maior para manter os níveis terapêuticos.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
cipionato de testosterona	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 consequente toxicidade sistêmica. Pode ser necessário ajuste de dose.
citrato de clomifeno	Recomenda-se suspensão em hepatopatia grave.
citrato de fentanila	Em lesão hepática 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, além do risco de precipitar coma.
claritromicina	Pode causar hepatotoxicidade idiossincrática.
clofazimina	Pode ser necessário ajuste de dose em insuficiência hepática grave.
clonazepam	Contraindicado na doença hepática grave. Avaliar risco/benefício em insuficiência hepática.
clorambucila	Reduzir dose.
cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, succinato sódico de cloranfenicol	Observar efeitos adversos e monitorar níveis plasmáticos, reduzindo a dose, se necessário. Usar 1 g como dose de ataque e 500 mg a cada 6 horas.
cloreto de sódio	Ajustar dose na doença cirrótica.
cloreto de suxametônio	Reduzir dose em doença hepática grave ou cirrose. Pode ocorrer apneia prolongada, devido à síntese reduzida de pseudocolinesterase.
cloridrato de amiodarona	Ajustar dose.
cloridrato de amitriptilina	Contraindicado na doença hepática grave. Aumento dos efeitos sedativos.
cloridrato de bupivacaína	Evitar ou reduzir dose em pacientes com doença hepática.
cloridrato de bupropiona	Reduzir dose ou administrar em dias alternados.
cloridrato de clindamicina e fosfato de clindamicina	Reduzir dose em insuficiência hepática grave.
cloridrato de clomipramina	Contraindicado na doença hepática grave. Aumento de efeitos sedativos.
cloridrato de clopromazina	Pode precipitar coma e hepatotoxicidade. Considerar redução de dose.
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 doxiciclina	Evitar altas doses e usar com cautela.
cloridrato de doxorubicina	Reduzir dose de acordo com a concentração de bilirrubina.
cloridrato de fluoxetina	Reduzir dose ou administrar em dias alternados.
cloridrato de hidralazina	Usar as menores doses em pacientes com insuficiência hepática. Metabolizado por acetilação. Há diferença de resposta entre acetiladores rápidos e lentos.
cloridrato de idarrubicina	Não deve ser usado se a bilirrubina sérica exceder 5 mg/dL. Considerar redução da dose em insuficiência hepática.
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.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
cloridrato de lidocaína + glicose	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 lidocaína + hemitartrato de epinefrina	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 mefloquina	Evitar o uso em pacientes com hepatopatia grave.
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 nortriptilina	Contraindicado.
cloridrato de ondansetrona	Reduzir dose. Máxima diária: 8 mg.
cloridrato de prometazina	Evitar em crianças com doença hepática grave e nos casos de comprometimento de função hepática. Pode precipitar coma.
cloridrato de propafenona	Pode ser necessário administrar 20 a 30% da dose.
cloridrato de propranolol	Iniciar com doses baixas e monitorar os batimentos cardíacos.
cloridrato de ranitidina	Aumento do risco de confusão mental. Pode ser necessário reduzir dose ou aumentar intervalo entre as doses.
cloridrato de verapamil	Reduzir dose oral do fármaco para 20% a 50% das usuais e monitorar ECG.
cloridrato e fosfato de clindamicina	Reduzir dose em insuficiência hepática grave.
dacarbazina	Pode ser necessário monitorar o paciente com insuficiência hepática e reduzir dose. Evitar usar nos portadores de hepatopatias graves.
dactinomicina	Monitorar função hepática.
dalteparina	Ajustar dose na doença hepática grave.
diazepam	Contraindicado na doença hepática grave.
dicloridrato de quinina e sulfato de quinina	Pode causar sinais de hepatotoxicidade.
didanosina	Monitorar função hepática. Pode ser necessário interromper administração.
difosfato de cloroquina e dicloridrato de cloroquina	De 30 a 50% da dose administrada são biotransformados no fígado, sendo necessário ajuste de dose. Pode ser útil monitorar concentração plasmática.
dipirona sódica	Taxa de eliminação do fármaco é reduzida em pacientes com insuficiência hepática. Doses elevadas não são recomendadas.
docetaxel	Disfunção hepática aumenta a incidência de mortalidade relacionada ao tratamento.
efavirenz	Contraindicado na insuficiência hepática grave.
enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Evitar o uso. Noretisterona está associada a crises agudas em pacientes com porfiria.
espiramicina	Monitorar pacientes com comprometimento hepático em uso de altas doses.
espirolactona	Pequena alteração hidreletrolítica pode resultar em coma hepático. Reduzir dose.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
estearato de eritromicina	Pode causar hepatotoxicidade idiossincrática. Recomenda-se monitorar audição.
estreptoquinase	Contraindicada em doença hepática grave pelo risco aumentado de sangramento.
estrogênios conjugados	Evitar o uso.
etinilestradiol + levonorgestrel	Evitar o uso.
etionamida	Monitorar função hepática. Contraindicado na insuficiência hepática grave.
etoposídeo	Aumento da incidência de efeitos adversos. Pode ser necessário ajustar a dose. Contraindicado na insuficiência hepática.
Fator IX de coagulação (concentrado)	Aumento no risco de complicações tromboembólicas.
fenobarbital	Evitar uso em lesão hepática grave. Pode precipitar coma. Pacientes com lesão hepática de leve a moderado reduzir dose e monitorar função hepática.
fitomenadiona	Se não for eficaz, não repetir em doses altas devido ao risco de depressão da função hepática.
flumazenil	Depuração bastante diminuída na insuficiência hepática grave, podendo ocorrer falência hepática fulminante.
fluoruracila	Ajustar dose em insuficiência hepática.
fosfato de codeína	Evitar ou reduzir dose; pode precipitar coma.
fosfato sódico de prednisolona	Aumento no risco de efeitos adversos.
fumarato de tenofovir desoproxila	Risco de acidose láctica associada a hepatomegalia e esteatose hepática se empregado em pacientes com hepatomegalia, hepatite B ou C crônicas, anormalidades das enzimas hepáticas, insuficiência hepática e outras doenças hepáticas.
furosemida	Pacientes com cirrose: redução do efeito natriurético, possível hipopotassemia e depleção de volume.
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 e decanoato de haloperidol	Evitar na insuficiência hepática grave. Pode precipitar coma.
heparina sódica	Reduzir dose em insuficiência hepática. Contraindicada na doença hepática grave.
hidroclorotiazida	Contraindicada na insuficiência hepática grave.
hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio	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 e insulina humana regular	Considerar redução de dose.
iodopovidona	Não recomendado, principalmente em caso de queimaduras.
ioxitalamato de meglumina + ioxitalamato de sódio	Contraindicado ou dependente de avaliação de benefício-risco, a depender da gravidade da hepatopatia.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
isetionato de pentamidina	A condição clínica do paciente pode ser exacerbada pelos efeitos adversos do medicamento.
isoniazida	Monitorar função hepática. Hepatotoxicidade idiossincrática é muito frequente. Contraindicada na insuficiência hepática aguda.
isoniazida + rifamicina	Monitorar função hepática. Hepatotoxicidade idiossincrática com isoniazida é muito frequente. Contraindicada na insuficiência hepática aguda.
itraconazol	Recomenda-se monitorar função hepática. Se ocorrer algum sinal de toxicidade, interromper tratamento.
lamivudina	Monitorar. Potencial para exacerbações agudas graves de hepatite, ao interromper uso da lamivudina, ou emergência de variantes resistentes do HBV, que pode ocorrer vários meses após interrupção do tratamento. Interromper tratamento se ocorrer acidose láctica.
levodopa + carbidopa	Evitar na insuficiência hepática.
levonorgestrel	Evitar na insuficiência hepática.
lipídios	Pode ser necessário ajuste de dose.
lopinavir + ritonavir	Evitar prescrever comprimido/cápsula para pacientes com insuficiência hepática grave. Evitar solução oral devido ao risco de toxicidade pelo propilenoglicol.
loratadina	Administrar em jejum, dose única diária, em dias alternados.
losartana potássica	Reduzir dose. Recomendada: 25 mg/dia.
maleato de dexclorfeniramina	Evitar o uso. Sedação acentuada pode ocorrer em pacientes com doença hepática grave.
maleato de enalapril	Interromper em paciente que apresentar icterícia ou elevação das enzimas hepáticas.
maleato de ergometrina	Evitar em insuficiência hepática grave.
maleato de timolol	Pode ser necessário reduzir dose.
mercaptapurina	Reduzir dose em hepatopatas.
metotrexato e metotrexato de sódio	Evitar na insuficiência hepática grave, aguda ou crônica. Na lesão hepática a toxicidade está relacionada com a dose.
metronidazol e benzoilmetronidazol	Evitar em insuficiência hepática grave ou reduzir dose para um terço e administrar uma vez ao dia.
midazolam ou cloridrato de midazolam	Pode precipitar coma. Em cirrose, diminui a depuração do fármaco, prolongando sua meia-vida de eliminação. Reduzir dose em 50%.
nevirapina	Evitar em insuficiência hepática grave. Monitorar função hepática nas primeiras 18 semanas. Suspender se houver indício de hepatotoxicidade.
nifedipino	Reduzir dose.
nitrito de miconazol	Evitar gel oral na insuficiência hepática.
nitrofurantoína	Icterícia colestática e disfunção hepática relatadas.
nitroprusseto de sódio	Uso limitado. Risco de toxicidade por cianeto.
noretisterona	Evitar uso em doença hepática. Contraindicada em doença hepática aguda.
omeprazol e omeprazol sódico	Reduzir dose, especialmente em pacientes em terapia de longo prazo. Recomenda-se não mais que 20 mg/dia.
oxacilina sódica	Monitorar função hepática durante tratamento prolongado, especialmente em crianças, neonatos, idosos, insuficientes renais e uso de altas doses.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
paclitaxel	A dose deve ser ajustada de acordo com os níveis de transaminases e bilirrubina.
paracetamol	A hepatotoxicidade fica aumentada pelo consumo de álcool e é dose-dependente. Evitar uso prolongado em pacientes com disfunção hepática.
pirazinamida	Monitorar função hepática. Hepatotoxicidade idiossincrática é muito frequente. Contraindicada na insuficiência hepática grave.
poligelina	Cautela na doença hepática crônica.
praziquantel	Utilizar com cuidado em pacientes com dano hepático grave devido a altas concentrações plasmáticas alcançadas.
propiltiouracila	Reduzir dose ou interromper tratamento conforme resultado de monitoração.
rifampicina	Eliminação reduzida. Monitorar função hepática. Evitar uso ou ajustar dose para não exceder 8 mg/kg/dia.
risperidona	Reduzir dose.
ritonavir	Reduzir dose. Evitar uso da solução oral, por conter propilenoglicol, e o uso de cápsulas na insuficiência hepática grave.
saquinavir	Monitorar em insuficiência hepática moderada. Evitar em insuficiência hepática grave.
sinvastatina	Monitorar função hepática periodicamente.
succinato de metoprolol	Pode ser necessário ajustar a dose.
succinato sódico de hidrocortisona	Pode ser necessário ajuste de dose em insuficiência hepática.
sulfadiazina	Alteração no metabolismo hepático pode aumentar risco de toxicidade.
sulfadiazina de prata	Evitar aplicação em áreas extensas. A leucopenia que se desenvolve em 2 a 3 dias é autolimitada. Não é necessário suspender, desde que contagem de células sanguíneas seja monitorada até retorno a valores normais.
sulfametoxazol + trimetoprima	Evitar na insuficiência hepática grave.
sulfassalazina	Monitorar função hepática regularmente.
sulfato de abacavir	Não utilizar em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave. Suspender o tratamento assim que achados clínicos surgirem acidose láctica e hepatotoxicidade.
sulfato de atazanavir	Ajustar dose na insuficiência hepática moderada sem falha terapêutica prévia: 300 mg via oral, 1 vez ao dia, em combinação. Evitar na insuficiência hepática grave.
sulfato de hidroxiquina	Aumento das concentrações sanguíneas da hidroxiquina e consequente aumento dos riscos de efeitos adversos.
sulfato de magnésio	Evitar em coma hepático se houver risco de falha renal.
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	Ajustar dose na insuficiência hepática. Reduzir dose de vincristina em 50% quando bilirrubina sérica estiver acima de 3 mg/100 mL.
sulfato ferroso + sulfato ferroso pentaidratado	Cautela em hepatite, redução da função hepática ou doença renal aguda infecciosa, pelo risco de acúmulo de ferro.

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 grave.
tiosulfato de sódio	Avaliar benefício frente ao risco potencial.
vacina meningocócica AC (polissacarídica)	Contraindicada na gravidez.
vacina meningocócica BC (polissacarídica)	Contraindicada na gravidez.
valproato de sódio ou ácido valproico	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. Aumento do risco de toxicidade e sangramento. Monitorar cuidadosamente RNI.
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, Isabela Heineck, Luciane Cruz Lopes,
Rogério Hoefler, Miriam de Barcellos Falkenberg,
Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Rosa Martins,
Jardel Corrêa de Oliveira e José Ruben de Alcântara Bonfim

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 do 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 semelhante.

Modificações do 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 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:

Dose na insuficiência renal = dose usual $\times \frac{DCE}{100}$

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:

$$\text{Dose}_{\text{IR}} = \text{Dose}_{\text{N}} \times \frac{\text{Cl}_{\text{IR}}}{\text{Cl}_{\text{N}}}$$

Onde IR = insuficiência renal. N = normal

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 $\times$ intervalo usual.

Se a DCE for laboratorialmente obtida ou estimada pelo cálculo já descrito, os ajustes correspondem em geral às seguintes categorias:

- DCE entre 50 a 30 mL/minuto: 75% da dose usual
- DCE entre 30 a 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 (tetracloreto de carbono, etilenoglicol, tolueno, tricloroetileno etc.), aminoglicosídeos, anfotericina B, algumas cefalosporinas, vancomicina, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não-esteroides em uso prolongado, anestésicos gerais, antineoplásicos e ciclosporina.

O manejo clínico da nefrotoxicidade passa por medidas preventivas e de contraposição aos efeitos já instalados. Inicialmente, é preciso atentar para a

possibilidade de lesão ao se usarem fármacos potencialmente nefrotóxicos. Em segundo lugar, é preciso evitar uso concomitante desses fármacos.

A suspensão dos agentes nefrotóxicos leva, em geral, à reversão das lesões observadas. Medidas preventivas incluem hidratação prévia adequada.

Procedimento dialítico

Os métodos de diálise podem substituir o rim no processo de eliminação de muitos fármacos. Nesse caso, doses e intervalos calculados para o insuficiente renal devem ser novamente ajustados. Com a diálise peritoneal isso não é geralmente necessário, pois ela não remove significativamente os fármacos. A hemodiálise, mais eficaz, pode afetar as concentrações de agentes de pequeno peso molecular, pouco ligados a proteínas plasmáticas e hidrossolúveis.

Em hemodiálise mantém-se o esquema usual do paciente com insuficiência renal, suplementando-se com uma das doses logo após a hemodiálise ou faz-se ajuste no esquema usual e suplementa-se na pós-hemodiálise ou somente se administra a dose na pós-hemodiálise.

Hemodiálise ou hemoperfusão são modalidades usadas para acelerar a eliminação de fármacos quando há dose(s) excessiva(s) absoluta ou relativa, mesmo em pacientes com função renal normal. Em intoxicações exógenas causadas por ácido valproico, fenobarbital, lítio e salicilatos pode-se recorrer ao procedimento dialítico.

Bibliografia

1. NUNES, G. Fármacos e Rim. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan; 2010.

FÁRMACOS E NEFROPATIAS

FÁRMACO	COMENTÁRIO
acetato de medroxiprogesterona	Pode ocorrer retenção de fluidos orgânicos.
acetazolamida	Ajuste de dose DCE igual ou superior a 50 mL/minuto: 6 horas DCE entre 50 e 10 mL/minuto: 12 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: não administrar.
aciclovir aciclovir sódico	Ajuste de dose para via oral · para doses usuais de 800 mg a cada 4 horas: DCE superior a 25 mL/minuto: não é necessário ajuste de dose DCE de 10 a 24 mL/minuto: 800 mg a cada 8 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: 800 mg a cada 12 horas · para doses usuais de 400 mg a cada 12 horas: DCE superior a 10 mL/minuto: não é necessário ajuste de dose DCE inferior a 10 mL/minuto: 200 mg a cada 12 horas · para doses de 200 mg a cada 4 horas: DCE superior a 10 mL/minuto: não é necessário ajuste de dose DCE inferior a 10 mL/minuto: 200 mg a cada 12 horas Ajuste de intervalos para via intravenosa DCE superior a 50 mL/minuto: 100% da dose usual a cada 8 horas DCE entre 25 e 49 mL/minuto: 100% da dose usual a cada 12 horas DCE entre 10 e 24 mL/minuto: 100% da dose usual a cada 24 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual a cada 24 horas
ácido acetilsalicílico	Evitar em insuficiência renal crônica. Aumento do risco de sangramento intestinal.
alendronato de sódio	DCE menor que 35 mL/minuto: evitar.
alopurinol	Ajustar dose segundo a depuração da creatinina endógena. Máxima diária: 100 mg. Somente aumentar se resposta inadequada.
aminoácidos	Pode ocorrer aumento da concentração plasmática de ureia e nitrogênio.
amoxicilina	Risco de cristalúria com doses elevadas. Exantemas são mais comuns insuficiência renal grave. Ajuste de doses e intervalos Crianças DCE entre 10 e 50 mL/minuto: doses a cada 8 a 12 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: doses a cada 24 horas. Adultos DCE de 10 e 30 mL/minuto: 250 mg ou 500 mg a cada 12 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: 250 mg ou 500 mg a cada 24 horas. Ajuste de dose em diálise Hemodiálise – Adultos: 250 mg ou 500 mg a cada 24 horas, dependendo da gravidade da infecção; doses adicionais devem ser administradas durante e ao final da diálise.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
amoxicilina + clavulanato de potássio	Ajuste de dose Crianças DCE inferior a 10 mL/minuto: devem receber amoxicilina a cada 24 horas; a dose de ácido clavulânico deve ser reduzida para 50 a 75% da dose normal; DCE entre 10 e 50 mL/minuto: devem receber amoxicilina a cada 8 a 12 horas; não há necessidade de ajustar dose do ácido clavulânico em pacientes pediátricos com insuficiência renal leve ou moderada. Adultos DCE inferior a 10 mL/minuto: 250 mg ou 500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulânico a cada 24 horas; DCE entre 10 e 30 mL/minuto: 250 mg ou 500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulânico a cada 12 horas. Hemodiálise Crianças Doses de manutenção de amoxicilina e ácido clavulânico também são recomendadas para pacientes pediátricos após hemodiálise. Adultos 250 mg ou 500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulânico a cada 24 horas; doses suplementares devem ser administradas durante e ao final da diálise.
ampicilina sódica	Exantemas são mais frequentes. Reduzir dose ou aumentar intervalo entre doses em insuficiência renal grave. Ajuste de intervalos DCE maior que 50 mL/minuto: doses a cada 6 horas DCE entre 10 e 50 mL/minuto: doses a cada 6 ou 12 horas DCE menor que 10 mL/minuto: doses a cada 12 ou 16 horas. 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.
anfotericina B	Ajuste de intervalos DCE entre 50 a 10 mL/minuto: doses a cada 24 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: doses a cada 24 ou 36 horas.
antimoniato de meglumina	Contraindicado em insuficiência renal grave e ajuste de dose nos demais casos.
atenolol	Ajuste de dose DCE entre 15 a 35 mL/minuto: máximo de 50 mg/dia. DCE inferior a 15 mL/minuto: 25 mg/dia ou 50 mg/dia sim dia não. Hemodiálise: administrar dose adicional de 25 a 50 mg após cada diálise.
azatioprina	Ajuste de dose DCE entre 10 a 50 mL/minuto: 75% da dose usual. DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual. Monitorar com maior frequência as contagens de sangue total.
azitromicina	Cuidado em pacientes com filtração glomerular inferior a 10 mL/minuto.
benzilpenicilina benzatina	Não usar doses altas em insuficiência renal grave.
benzilpenicilina potássica	Insuficiência renal grave: maior risco de neurotoxicidade. Ajuste de dose DCE entre 50 a 10 mL/minuto: 75% da dose usual, no intervalo usual. DCE inferior a 10 mL/minuto: 20-50% da dose usual, no intervalo usual.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica	Ajuste de dose Insuficiência renal grave: máximo de 6 g/dia. Neurotoxicidade: em altas doses pode causar convulsão. Hemodiálise: benzilpenicilina é removida por hemodiálise e requer suplementação de 50% da dose durante ou após o procedimento.
brometo de pancurônio	Insuficiência renal grave ou baixa perfusão renal: duração de bloqueio prolongada porque pancurônio é excretado principalmente na urina; reduzir dose.
calcitriol	Em insuficiência renal crônica, aumentar intervalo entre doses.
captopril	Ajuste de dose DCE 10 a 50 mL/min: administrar 75% da dose DCE inferior a 10 mL/min: administrar 50% da dose Hemodiálise: administrar dose extra após diálise
carbonato de cálcio	Ajuste de dose DCE inferior a 25 mL/minuto: reduzir doses na dependência do nível sérico de cálcio. Hemodiálise: diminuição de dose devido ao potencial para desenvolvimento de hipercalemia.
carbonato de cálcio + colecalciferol	Potencial exacerbação da nefropatia relacionada aos efeitos hipercalemicos. Monitorar cálcio sérico. A conversão metabólica em calcitriol é reduzida e doses maiores são geralmente requeridas. Fármacos que não requerem hidroxilação renal, como calcitriol, são preferidos.
carbonato de lítio	Ajuste de dose DCE de 10 a 50 mL/minuto: 75% da dose usual DCE inferior a 10 mL/minuto: 25 a 50% da dose usual Dialisável em 50 a 100%.
carboplatina	DCE inferior a 60 mL/minuto: reduzir dose.
cefalexina ou cefalexina monoidratada	Redução da dose em nefropatas. Todos os pacientes devem receber dose inicial de 1,0 a 2,0 g. Doses de manutenção DCE superior a 50 mL/minuto: não é necessário ajuste. DCE inferior a 50 mL/minuto: 250 a 500 mg a cada 6 a 8 horas
cefalotina sódica	Redução da dose em nefropatas. Todos os pacientes devem receber dose inicial de 1,0 a 2,0 g. Doses de manutenção DCE de 50 mL/minuto ou superior: até 2,0 g a cada 6 horas DCE de 25 a 49 mL/minuto: até 1,5 mg a cada 6 horas DCE de 10 a 24 mL/minuto: até 1,0 g a cada 6 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: até 0,5 g a cada 6 horas Sem função renal: até 0,5 g a cada 8 horas.
cefazolina sódica	Ajuste de dose DCE de 55 mL/minuto ou superior: dose usual DCE de 35 a 54 mL/minuto: dose usual a cada 8 horas DCE de 11 a 34 mL/minuto: metade da dose a cada 12 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: metade da dose a cada 18 ou 24 horas.
cefotaxima sódica	Ajuste da dose DCE inferior a 20 mL/minuto: metade da dose.
ceftazidima	Ajuste da dose DCE de 31 a 50 mL/minuto: 1,0 g a cada 12 horas DCE de 16 a 30 mL/minuto: 1,0 g a cada 24 horas DCE de 6 a 15 mL/minuto: 500 mg a cada 24 horas DCE inferior a 5 mL/minuto: 500 mg a cada 48 horas.
ceftriaxona sódica	Ajustar dose.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
ciclofosfamida	Ajuste da dose DCE de 50 mL/minuto ou superior: não é necessário ajuste DCE de 10 a 50 mL/minuto: 75% da dose usual DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual.
ciclosporina	Monitorar função renal. Reduzir dose, exceto em casos de rejeição a transplante renal.
cipionato de testosterona	Possível toxicidade e retenção de fluidos.
cisplatina	Não utilizar em ciclos repetidos até que a creatinina sérica esteja abaixo de 1,5 mg/100 mL ou ureia menor que 25 mg/100 mL.
citarabina	Nefrotoxicidade, que exige ajuste de dose . DCE de 20 mL/minuto ou superior: 1,0 g a cada 12 horas DCE de 16 a 30 mL/minuto: 1,0 g a cada 24 horas DCE de 6 a 15 mL/minuto: 500 mg a cada 24 horas DCE inferior a 5 mL/minuto: 500 mg a cada 48 horas.
citrato de dietilcarbamazina	Reduzir dose porque ocorre redução da excreção urinária e aumento do tempo de meia-vida.
citrato de fentanila	Ajuste de dose DCE inferior a 50 mL/minuto: 75% da dose usual. DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual.
claritromicina	Ajuste de dose DCE inferior a 30 mL/minuto: Reduzir dose ou aumentar intervalo entre as doses.
clorambucila	Risco aumentado de mielossupressão. Empregar com cautela e monitorar resposta.
cloreto de potássio	Contraindicado na insuficiência renal grave.
cloreto de sódio	Ajustar dose na insuficiência renal.
cloreto de suxametônio	Estágio final da insuficiência renal: risco de desenvolvimento de hiperpotassemia.
cloridrato de amitriptilina	Pacientes em hemodiálise: risco de aumento dos metabólitos conjugados do fármaco.
cloridrato de bupropiona	Pode ser necessário reduzir dose.
cloridrato de ciprofloxacino	Reduzir dose em 50%.
cloridrato de clorpromazina	Iniciar o tratamento com doses baixas, devido a aumento da sensibilidade cerebral. Evitar na insuficiência renal grave.
cloridrato de daunorrubicina	Ajuste de dose Creatinina sérica entre 1,5 e 3 mg/dL: 75% da dose usual. Creatinina sérica superior a 3 mg/dL: 50% da dose usual.
cloridrato de doxiciclina	Evitar altas doses em insuficiência renal.
cloridrato de doxorubicina	Ajuste de dose Depuração da creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: 75% da dose usual.
cloridrato de etambutol	Ajuste de dose DCE entre 50 a 10 mL/minuto: doses com intervalo de 24 a 36 horas. DCE inferior 10 mL/minuto: doses com intervalo de 48 horas. Em hemodiálise: 15 a 20 mg/kg após diálise.
cloridrato de hidralazina	Ajuste de dose DCE 10 a 50 mL/minuto: administrar a cada 8 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: administrar a cada 8 a 16 h em acetiladores rápidos e a cada 12 a 24 h em acetiladores lentos. Não é necessária dose extra após hemodiálise e diálise peritoneal.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
cloridrato de idarrubicina	Reduzir dose em insuficiência renal. Evitar se DCE inferior a 10 mL/minuto.
cloridrato de lidocaína	Lesão renal grave: risco de acúmulo de lidocaína.
cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina	Lesão renal grave: risco de acúmulo de lidocaína.
cloridrato de metformina	Evitar em insuficiência renal (creatinina sérica superior a 14 mg/dL).
cloridrato de metoclopramida	DCE inferior a 40 mL/minuto: reduzir dose à metade e monitorar a função renal. Aumento do risco de reações extrapiramidais.
midazolam e cloridrato de midazolam	Ajuste de dose DCE inferior a 10 mL/minuto: reduzir dose em 50%.
cloridrato de penicilamina	Contraindicado.
cloridrato de piridoxina	Pacientes em hemodiálise: recomenda-se suplementação com 10 mg/dia de piridoxina.
cloridrato de ranitidina	DCE inferior a 50 mL/minuto: 150 mg a cada 24 horas por via oral ou 50 mg a cada 18 ou 24 horas por via intravenosa. Aumento do risco de reações adversas, especialmente sobre o SNC.
cloridrato de vancomicina	Ajustar dose, sendo ideal a determinação da concentração plasmática.
cloridrato de verapamil	Ajuste de dose DCE inferior a 10 mL/minuto: 50 a 75% da dose normal. Não dialisável: dose suplementar não é necessário.
dacarbazina	Ajustar dose ou, em nefropatias graves, evitar, uma vez que até 40% da dose pode ser excretada inalterada na urina em 6 horas. DCE de 46 a 60 mL/minuto: 80% da dose. DCE de 31 a 45 mL/minuto: 75% da dose. DCE inferior a 30 mL/minuto: 70% da dose.
dactinomicina	Monitorar função renal.
dalteparina sódica	Insuficiência renal grave: risco de sangramento. Ajustar dose e acompanhamento do antifator Xa. Avaliar uso de heparina não fracionada. Eliminação pode ser atrasada em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.
diatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina	Contraindicado ou dependente de avaliação de benefício/risco, conforme gravidade da nefropatia.
dicloridrato de quinina e sulfato de quinina	Reduzir as doses de manutenção por via parenteral.
didanosina	Ajuste de dose Crianças DCE igual ou inferior a 60 mL/minuto: reduzir dose. Adultos com menos de 60 kg DCE de 30 a 59 mL/minuto: 125 mg 1 vez ao dia DCE de 11 a 29 mL/minuto: 100 mg 1 vez ao dia DCE inferior a 10 mL/minuto: uso não é recomendado. Adultos com mais de 60 kg DCE de 30 a 59 mL/minuto: 200 mg 1 vez ao dia DCE de 11 a 29 mL/minuto: 100 mg 1 vez ao dia DCE inferior a 10 mL/minuto: 75 mg 1 vez ao dia.
difosfato de cloroquina e dicloridrato de cloroquina	Nefropatia grave: 50% da dose normal. Se for necessário tratamento prolongado, reduzir dose para 50 a 100 mg/dia (cloroquina base).

FÁRMACO	COMENTÁRIO
digoxina	Ajuste de dose DCE entre 10 a 50 mL/minuto: 75% da dose usual. DCE inferior a 10 mL/minuto: 10% a 25% da dose usual. Ou: DCE entre 50 a 10 mL/minuto: 36 horas entre as administrações. DCE inferior a 10 mL/minuto: 48 horas entre as administrações.
dinitrato de isossorbida	Hemodiálise: administrar dose suplementar de 10 a 20 mg após diálise.
dipirona sódica	Ajustar dose em pacientes com insuficiência renal aguda.
espironolactona	Ajuste de dose DCE de 31 a 50 mL/minuto: reduzir a dose inicial para 12,5 mg uma vez ao dia. DCE inferior a 30 mL/minuto: não recomendável.
estearato de eritromicina	Utilizar no máximo 1,5 g/dia na insuficiência renal grave.
estrogênios conjugados	Pode ocorrer retenção de fluidos orgânicos.
etionamida	Ajuste de dose DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual.
etoposídeo	Ajuste de dose DCE entre 30 e 10 mL/minuto: 25% da dose usual.
fenobarbital e fenobarbital sódico	DCE inferior a 10 mL/minuto: reduzir dose e aumentar o intervalo (12 a 16 horas).
fenofibrato	Ajuste de dose DCE inferior a 60 mL/minuto: reduzir dose para 134 mg/dia DCE inferior a 20 mL/minuto: reduzir dose para 67 mg/dia DCE inferior a 15 mL/minuto: evitar o uso.
fluconazol	Ajuste de dose DCE inferior ou igual a 50 mL/minuto: 50% da dose usual. DCE superior a 50 mL/minuto e hemodiálise regular: dose diária usual (após cada sessão de diálise). Crianças: seguir o esquema de adultos. Não é necessário ajuste da dose oral única usada para tratamento de candidíase vulvovaginal.
fluoreto de sódio	Pode ocorrer excessiva retenção de fluoreto de sódio (com risco de fluorose) em insuficiência renal. Neste caso, o flúor deve ser administrado em baixas doses.
folinato de cálcio	Se as concentrações plasmáticas de metotrexato forem maiores ou iguais a 50 micromoles por 24 horas, ou maiores ou iguais a 5 micromoles por 48 horas, ou níveis de creatinina sérica aumentados em 100% ou mais por 24 horas após a administração de metotrexato: administrar 150 mg, por via intravenosa, a cada 3 horas até que os níveis de metotrexato sejam reduzidos para valores menores que 1 micromol. Então, 15 mg de folinato de cálcio, por via intravenosa, a cada 3 horas até que os níveis de metotrexato fiquem menores que 0,05 micromoles.
fosfato de codeína	Insuficiência renal moderada a grave: reduzir dose ou evitar; aumento ou prolongamento do efeito; aumento da sensibilidade cerebral.
fosfato de potássio monobásico + fosfato de potássio dibásico	Insuficiência renal grave: contraindicado. Cautela na doença renal crônica.

FÁRMACO	COMENTÁRIO																								
fumarato de tenofovir desoproxila	Ajuste de dose DCE igual ou superior a 50 mL/minuto: 300 mg a cada 24 horas. DCE entre 30 e 49 mL/minuto: 300 mg cada 48 horas. DCE entre 10 e 29: 300 mg a cada 72 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: não há recomendação disponível. Hemodiálise: 300 mg a cada 7 dias ou após 12 horas de hemodiálise. Administrar após cada sessão de hemodiálise.																								
furosemida	Contraindicado na insuficiência renal com anúria e em estados pré-comatosos associados a cirrose hepática. Pode ser necessário aumentar dose para indução de diurese em insuficiência renal moderada. Monitorar eletrólitos, particularmente sódio e potássio.																								
ganciclovir sódico	Ajustes de dose na insuficiência renal Terapia de indução: <table><tr><td>Depuração da Creatinina Endógena (mL/min)</td><td>Dose</td></tr><tr><td>≥ 70</td><td>5 mg/kg a cada 12 horas</td></tr><tr><td>50 a 69</td><td>2,5 mg/kg a cada 12 horas</td></tr><tr><td>25 a 49</td><td>2,5 mg/kg a cada 24 horas</td></tr><tr><td>10 a 24</td><td>1,25 mg/kg a cada 24 horas</td></tr><tr><td>< 10</td><td>1,25 mg/kg 3 vezes por semana, depois da hemodiálise</td></tr></table> Terapia de manutenção: <table><tr><td>Depuração da Creatinina Endógena (mL/min)</td><td>Dose</td></tr><tr><td>≥ 70</td><td>5 mg/kg a cada 24 horas</td></tr><tr><td>50 a 69</td><td>2,5 mg/kg a cada 24 horas</td></tr><tr><td>25 a 49</td><td>1,25 mg/kg a cada 24 horas</td></tr><tr><td>10 a 24</td><td>0,625 mg/kg a cada 24 horas</td></tr><tr><td>< 10</td><td>0,625 mg/kg 3 vezes por semana, depois da hemodiálise</td></tr></table>	Depuração da Creatinina Endógena (mL/min)	Dose	≥ 70	5 mg/kg a cada 12 horas	50 a 69	2,5 mg/kg a cada 12 horas	25 a 49	2,5 mg/kg a cada 24 horas	10 a 24	1,25 mg/kg a cada 24 horas	< 10	1,25 mg/kg 3 vezes por semana, depois da hemodiálise	Depuração da Creatinina Endógena (mL/min)	Dose	≥ 70	5 mg/kg a cada 24 horas	50 a 69	2,5 mg/kg a cada 24 horas	25 a 49	1,25 mg/kg a cada 24 horas	10 a 24	0,625 mg/kg a cada 24 horas	< 10	0,625 mg/kg 3 vezes por semana, depois da hemodiálise
Depuração da Creatinina Endógena (mL/min)	Dose																								
≥ 70	5 mg/kg a cada 12 horas																								
50 a 69	2,5 mg/kg a cada 12 horas																								
25 a 49	2,5 mg/kg a cada 24 horas																								
10 a 24	1,25 mg/kg a cada 24 horas																								
< 10	1,25 mg/kg 3 vezes por semana, depois da hemodiálise																								
Depuração da Creatinina Endógena (mL/min)	Dose																								
≥ 70	5 mg/kg a cada 24 horas																								
50 a 69	2,5 mg/kg a cada 24 horas																								
25 a 49	1,25 mg/kg a cada 24 horas																								
10 a 24	0,625 mg/kg a cada 24 horas																								
< 10	0,625 mg/kg 3 vezes por semana, depois da hemodiálise																								
glibenclamida	Insuficiência renal moderada: avaliar redução da dose. Insuficiência renal grave: evitar o uso.																								
gliclazida	Insuficiência renal moderada: reajustar dose. Insuficiência renal grave: evitar o uso.																								
gliconato de cálcio	Monitorar o cálcio sérico em idosos e em pacientes com insuficiência renal.																								
heparina sódica	Insuficiência renal grave: contraindicada Insuficiência renal: reduzir dose, pelo risco aumentado de sangramento.																								
hidroclorotiazida	Ajuste de dose DCE inferior a 30 mL/minuto: usualmente não efetivo. Pode ser efetivo se associado a um diurético de alça. DCE inferior a 10 mL/minuto: evitar uso.																								
hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio	Evitar ou reduzir dose em insuficiência renal crônica.																								
hidroxiureia	DCE entre 50 e 10 mL/minuto: 50% da dose usual DCE inferior a 10mL/minuto: 20% da dose usual																								

FÁRMACO	COMENTÁRIO
ibuprofeno	DCE inferior a 30 mL/minuto: menor dose eficaz. Monitorar função renal. Insuficiência renal grave: evitar, se possível.
imipeném + cilastatina sódica	Reduzir doses conforme a depuração de creatinina, aumentando-se o intervalo entre as mesmas. O medicamento é removido pela hemodiálise.
insulina humana NPH e insulina humana regular	Reduzir dose em insuficiência renal grave.
iodo + iodeto de potássio	Contraindicado.
iodopovidona	Não recomendado, principalmente em casos de queimadura.
ioxitalamato de sódio + ioxitalamato de meglumina	Contraindicado ou dependente de avaliação de benefício/risco, conforme gravidade da nefropatia.
isetionato de pentamidina	Ajuste de dose DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 4 mg/kg/dia, via intravenosa, a cada 4 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: 4 mg/kg, por via intravenosa, a cada 24 ou 36 horas.
isoniazida	Ajuste de dose DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 100% da dose usual DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual
Isoniazida + rifampicina	Ajuste de dose Isoniazida DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 75 a 100% da dose usual DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual Rifampicina DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 50 a 100% da dose usual DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual Pacientes em hemodiálise devem receber a associação após a diálise.
lamivudina	Ajuste de dose na infecção por HIV DCE igual ou superior a 50 mL/minuto: 150 mg a cada 12 horas ou 300 mg/dia DCE entre 30 e 49 mL/minuto: 150 mg a cada 24 horas DCE entre 15 e 29 mL/minuto: 150 mg seguidos de 100 mg a cada 24 horas DCE entre 5 e 14 mL/minuto: 150 mg seguidos de 50 mg a cada 24 horas DCE inferior a 5 mL/minuto: 50 mg seguidos de 25 mg a cada 24 horas. Ajuste de dose na hepatite B: DCE igual ou superior a 50 mL/minuto: 100 mg a cada 24 horas DCE entre 30 e 49 mL/minuto: 100 mg seguidos de 50 mg a cada 24 horas DCE entre 15 e 29 mL/minuto: 100 mg seguidos de 25 mg a cada 24 horas DCE entre 5 e 14 mL/minuto: 35 mg seguidos de 15 mg a cada 24 horas DCE inferior a 5 mL/minuto: 35 mg seguidos de 10 mg a cada 24 horas.
lopinavir + ritonavir	Evitar em insuficiência renal grave. Evitar solução oral devido a risco de toxicidade ao propilenoglicol.
loratadina	Administrar dose única diária, em dias alternados. Crianças de 2 a 5 anos com DCE igual ou menor que 30 mL/minuto: 5 mg ou 5 mL do xarope (1 mg/mL) em dias alternados; crianças de 6 anos ou mais: dose inicial de 10 mg ou 10 mL da solução a 1 mg/mL em dias alternados.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
losartana potássica	Insuficiência renal moderada a grave (DCE inferior a 20 mL/minuto): reduzir dose. Recomendada: 25 mg.
maleato de dexclorfeniramina	Reduzir dose.
maleato de enalapril	DCE entre 30 e 80 mL/minuto: 5 mg/dia, aumentar dose até máximo de 40 mg. DCE inferior a 30 mL/minuto: 2,5 mg, uma vez ao dia, aumentar dose até controle da pressão arterial. Hemodiálise: 2,5 mg após diálise. Nos demais dias ajustar dose de acordo em função da pressão arterial. Hemofiltração contínua: 75 a 100% da dose usual.
maleato de ergometrina	Evitar em insuficiência renal.
Midazolam ou cloridrato de midazolam	Depuração de creatinina endógena inferior a 10 mL/minuto: reduzir dose em 50%.
maleato de timolol	Pode ser necessário reduzir dose.
manitol	Contraindicado, a não ser que a dose administrada produza diurese. Monitorar o balanço de fluidos e eletrólitos, além da função renal, antes e durante a farmacoterapia.
mercaptipurina	Monitorar toxicidade. Risco moderado. Pode necessitar redução da dose.
mesilato de pralidoxima	Ajustar dose em insuficiência renal.
metildopa	DCE superior a 50 mL/minuto: administrar a cada 8 horas. DCE entre 50 a 10 mL/minuto: a cada 8 ou 12 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: administrar a cada 12 ou 24 horas.
metilsulfato de neostigmina	Ajustar dose em insuficiência renal.
metronidazol e benzoilmetronidazol	DCE inferior a 10 mL/minuto: reduzir dose em 50%.
metotrexato e metotrexato de sódio	DCE inferior a 50 mL/minuto: reduzir dose. DCE inferior a 10 mL/minuto: evitar uso. DCE inferior a 60 mL/minuto: não administrar dose elevada de metotrexato.
nevirapina	Hemodiálise: 200 mg de nevirapina após cada sessão do procedimento.
nicotina	Evitar em insuficiência renal grave.
nitrofurantoína	DCE inferior a 60 mL/minuto: evitar Insuficiência renal: contraindicada.
nitroprusseto de sódio	Usar a menor dose possível, de modo a evitar acúmulo de tiocianato.
oxacilina sódica	Monitorar função renal durante tratamento prolongado, especialmente em crianças e durante utilização de doses altas.
palmitato de retinol	Usar com cautela em insuficiência renal crônica.
paracetamol	Ajuste de intervalos DCE de 50 mL/minuto: administrar a cada 4 horas DCE entre 50 e 10 mL/minuto: administrar a cada 6 horas DCE inferior a 10 mL/minuto: administrar a cada 8 horas.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
pirazinamida	Ajuste de dose DCE inferior a 50 mL/minuto: 12 a 20 mg/kg/dia ou 40 mg/kg/dia, três vezes por semana ou 60 mg/kg, duas vezes por semana. DCE inferior a 10 mL/minuto: evitar o uso. Hemodiálise: 25 a 30 mg/kg, três vezes por semana, podem ser administrados após o procedimento, para evitar a remoção prematura do fármaco.
poligelina	Usar com cuidado em insuficiência renal. Monitorar função renal. Evitar uso concomitante a gentamicina.
propiltiouracila	Ajuste de dose Insuficiência renal moderada: reduzir dose em 25%. Insuficiência renal grave: reduzir dose em 50%.
rifampicina	Ajuste de dose DCE igual ou superior a 50 mL/minuto: 100% da dose. DCE inferior a 49 mL/minuto: 50% da dose recomendada. Não há necessidade de ajuste se a dose não exceder 600 mg/dia e a função hepática estiver normal.
risperidona	Reduzir dose.
ritonavir	Evitar o uso da solução oral devido ao risco de toxicidade pelo propilenoglicol presente na solução. Cautela ao utilizar cápsulas na insuficiência renal grave.
sais para reidratação oral	Risco de hipernatremia e hiperpotassemia.
sinvastatina	Ajuste de dose DCE inferior a 10 mL/minuto: dose inicial de 5 mg/dia. Dose acima de 10 mg/dia deve ser usada com precaução, pois predispõe a risco de miopatia/rabdomiólise.
solução Ringer + lactato	Evitar em insuficiência renal.
sulfadiazina	Evitar na insuficiência renal grave. Recomenda-se ingestão abundante de líquidos e alcalinização da urina para minorar cristalúria.
sulfadiazina de prata	Evitar aplicação em áreas extensas. Se necessário, a leucopenia que se desenvolve em 2 a 3 dias é autolimitada. Não é necessário suspender, desde que contagem de células sanguíneas seja monitorada até retorno a valores normais.
sulfametoxazol + trimetoprima	Ajuste de dose DCE superior a 30 mL/minutos: dose usual. DCE entre 15 e 29 mL/minuto: 50% da dose usual. DCE inferior a 15 mL/minutos: uso não recomendado. Hemodiálise: suplementar com 50% da dose usual após cada sessão.
sulfassalazina	Disfunção renal moderada: risco de toxicidade incluindo cristalúria. Disfunção renal grave: evitar. Assegurar ingestão elevada de líquidos para evitar cristalúria e urolitíase. Evitar se depuração de creatinina menor do que 15 mL/minuto.
sulfato de amicacina	Ajustar a dose ou interromper o tratamento. Monitorar a concentração. DCE superior a 50 mL/minuto: 60 a 90% da dose usual a cada 12 horas. DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 30 a 70% da dose usual a cada 12 ou 18 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: 20 a 30% da dose usual a cada 24 horas.

FÁRMACO	COMENTÁRIO
sulfato de atazanavir	Em insuficiência renal grave: não é necessário ajuste de dose. Pacientes virgens de tratamento, com doença renal final e hemodiálise: atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg, via oral, 1 vez ao dia.
sulfato de bleomicina	Ajuste de dose DCE entre 10 e 50 mL/minuto: 75% da dose usual DCE inferior a 10 mL/minuto: 50% da dose usual
sulfato de estreptomicina	Ajuste de dose DCE acima de 50 mL/minuto: intervalo de 24 horas. DCE entre 10 e 50 mL/minuto: intervalo de 24 a 72 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: intervalo de 72 a 96 horas. Metade da dose usual é recomendada como suplementação após a diálise.
sulfato de gentamicina	Ajuste de dose DCE acima de 50 mL/minuto: 60% a 90% da dose usual a cada 8 ou 12 horas ou 100% da dose usual a cada 12 ou 24 horas. DCE entre 10 e 49 mL/minuto: 30% a 70% da dose usual a cada 12 horas ou 100% da dose usual a cada 24 ou 48 horas. DCE inferior a 10 mL/minuto: 20% a 30% da dose usual a cada 24 ou 48 horas ou 100% da dose usual a cada 48 ou 72 horas. Hemodiálise: Adulto: 1 a 1,7 mg/kg, por via intravenosa, após cada diálise. Criança: 2 mg/kg, por via intravenosa, após cada diálise.
sulfato de hidroxicloroquina	Cautela na insuficiência renal moderada a grave.
sulfato de magnésio	Reduzir dose em insuficiência renal. Não exceder 20 g/48 horas.
sulfato de morfina	Insuficiência moderada a grave: reduzir dose ou evitar. Efeito aumentado ou prolongado, com aumento da sensibilidade cerebral.
sulfato de zinco	Falência renal grave: pode ocorrer acúmulo do fármaco.
sulfato ferroso + sulfato ferroso heptaidratado	Insuficiência renal crônica com realização de hemodiálise, em uso de eritropoietina: iniciar dose oral de pelo menos 200 mg de ferro elementar por dia, dividido em duas ou três doses. Se não forem atingidos os níveis de saturação de transferrina (pelo menos 20%), ferritina sérica (pelo menos 100 nanogramas/mL), 11 a 12 g/dL de hemoglobina e hematócrito de 33 a 36%, recomenda-se administração de ferro intravenoso.
tioguanina	Reduzir dose.
tiopental sódico	Reduzir dose em insuficiência renal grave.
vacina sarampo, caxumba e rubéola	Diminuição da resposta imune; a monitoração dos níveis de anticorpos após a vacinação pode ser necessária; caso não tenha ocorrido soro conversão, a vacinação deve ser repetida.
varfarina sódica	Evitar o uso em insuficiência renal grave, pelo aumento no risco de toxicidade e sangramento.
zidovudina	Ajuste de dose DCE maior que 15 mL/minuto: não é necessário ajuste de dose. DCE menor que 15 mL/minuto: 100 mg, por via oral, a cada 6 a 8 horas ou 1 mg/kg, por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas.
zidovudina + lamivudina	Não se recomenda a associação em dose fixa em caso de insuficiência renal.

DCE: depuração de creatinina endógena.



ÍNDICE REMISSIVO

A

Abacavir, 141

Sulfato de abacavir, **970**, 1098

Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona, 98, 287, **355**, 1075, 1093

Acetato de dexametasona, **619**, 1078

Acetato de hidrocortisona, 99, **356**, 1075, 1087, 1093

Acetato de leuprorrelina, 171, 295, **357**, 1075, 1087

Acetato de medroxiprogesterona, 300, 302, **360**, 1075, 1093, 1103

Acetato de megestrol, 171, **362**, 1075

Acetato de sódio, **363**

Acetazolamida, 326, **364**, 1075, 1087, 1093, 1103

Aciclovir, 139, **366**, 1103

Aciclovir sódico, 139, **366**, 1103

Ácido acetilsalicílico, 80, 87, 96, 247, 266, **369**, 1075, 1087, 1093, 1103

Ácido fólico, 101, 217, 263, **372**, 1078, 1084

Ácido folínico, 194

Folinato de cálcio, 153, 172, 194, **718**, 1108

Ácido salicílico, 319, **374**, 1075

Ácido valproico, 227

Valproato de sódio, 231, 227, **1047**, 1084, 1091, 1099

Adjuvantes da anestesia geral, 66

Adjuvantes da terapêutica antineoplásica, 172

Agentes diagnósticos, 327, 341

Diagnóstico imunológico, 341

Meios de contraste, 341

Água para injeção, **375**

Albendazol, 147, **375**, 1075, 1093

Albumina, 268

Albumina humana, **377**

Alcaloides, 168

Alcatrão mineral, 319, **379**

Álcool etílico, 156, **380**

Alendronato de sódio, 313, **380**, 1075, 1103

Alfaporactanto, 288, **382**

Alopurinol, 103, **383**, 1075, 1093, 1103

Alquilantes, 166

Alteplase, 269, **385**, 1075, 1093

Amebicidas, 149

Amicacina, 119

Sulfato de amicacina, **972**, 1112

Aminoácidos, 206, **388**, 1093, 1103

Aminoglicosídeos, 119

Amiodarona, 246

Cloridrato de amiodarona, **510**, 1077, 1088, 1094

Amitriptilina, 230

Cloridrato de amitriptilina, 87, **512**, 1077, 1088, 1094, 1106

Amoxicilina, 116, 276, **389**, 1103

Amoxicilina + clavulanato de potássio, 116, **391**, 1093, 1104

Ampicilina, 116

Ampicilina sódica, **393**, 1104

Anafilaxia, 109

Analgésicos, 79

Analgésicos não-opioides, 79
 Analgésicos opioides, 83
 Análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, 171
 Anastrozol, 172, **395**, 1075
 Androgênio, 300
 Anestésico local, 325
 Anestésicos, 63
 Adjuvantes da anestesia geral, 66
 Anestésicos gerais, 63
 Anestésicos locais, 68, 317
 Anfenicóis, 126
 Anfotericina B, 133, 156, **396**, 1093, 1104
 Anlodipino, 248, 253
 Besilato de anlodipino, **424**, 1087, 1093
 Ansiolíticos, 237
 Antagonistas de receptores de angiotensina II, 254
 Antiácidos, 275
 Antiagregante plaquetário, 266
 Antialérgicos, 109
 Antianêmicos, 263
 Antiarrítmicos, 245
 Antiasmáticos, 283
Antibacterianos, 115
 Aminoglicosídeos, 119
 Anfenicóis, 126
 Carbapenêmicos, 117
 Cefalosporinas, 117
 Fluoroquinolonas, 122
 Glicopeptídeos, 123
 Imidazólicos, 126
 Lincosamidas, 124
 Macrolídeos, 121
 Penicilinas, 116
 Sulfonamídeos e antissépticos urinários, 120
 Tetraciclina, 125
 Antibióticos, 169
 Anticoagulantes, 265
 Anticonvulsivantes, 225
 Antidepressivos e estabilizadores de humor, 228
 Antidiabéticos orais, 296
 Antídotos, 193
 Específicos, 194
 Não-específicos, 193
 Antieméticos e agentes procinéticos, 276
 Antiestrogênios, 172
 Antifúngicos, 131
 Antiglaucomatosos, 326
 Anti-helmínticos, 146
 Anti-hipertensivos, 250
 Antagonistas de receptores de angiotensina II, 254
 Bloqueadores Adrenérgicos, 252
 Bloqueadores de canais de cálcio, 253
 Diuréticos, 252
 Inibidores da enzima conversora da angiotensina, 253

- Vasodilatadores diretos, 253
- Anti-infectantes, 115, 317, 325
 - Antibacterianos*, 115
 - Antifúngicos, 131
 - Antiparasitários, 146
 - Antissépticos, 156
 - Antivirais, 138
 - Desinfetantes, 156
 - Esterilizantes, 156
- Anti-inflamatório e antialérgico, 326
- Anti-inflamatórios esteroides, 96
- Anti-inflamatórios não-esteroides, 95
- Antimaláricos, 150
- Antimetabólitos, 167
- Antimicrobianos, 276
- Antimoniato de meglumina, 156, **401**, 1075, 1087, 1093, 1104
- Antineoplásicos, 166
 - Adjuvantes da terapêutica antineoplásica, 172
 - Alcaloides, 168
 - Alquilantes, 166
 - Antibióticos, 169
 - Antimetabólitos, 167
 - Compostos de platina, 170
- Antiparasitários, 146
 - Amebicidas, 149
 - Anti-helmínticos, 146
 - Antiprotozoários, 149
 - Giardicidas, 149
 - Tricomonicidas, 149
- Antipiréticos, 79
- Antiprotozoários, 149
 - Antimaláricos, 150
- Antipruriginoso e anti-inflamatório, 318
- Antipsicóticos e adjuvantes, 235
- Antirretrovirais, 140
 - Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, 140
 - Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeo, 142
 - Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo, 142
- Antissecretores, 275
- Antissépticos, 156
- Antitireoidianos, 295
- Antivirais, 138
 - Antirretrovirais, 140
 - Inibidores da polimerase viral, 138
- Arteméter, 150, **403**, 1075
- Artesunato de sódio, 150, 151, **404**, 1075, 1093
 - Artesunato de sódio e cloridrato de mefloquina, 151, **405**, 1075
- Asparaginase, 170, **408**, 1075, 1087
- Atazanavir, 143
 - Sulfato de atazanavir, **973**, 1091, 1098, 1113
- Atenolol, 248, 252, **411**, 1075, 1087, 1104
- Atracúrio
 - Besilato de atracúrio, 72, **426**, 1087
- Atropina, 195, 326

Sulfato de atropina, 68, **976**
 Azatioprina, 179, **413**, 1076, 1087, 1093, 1104
 Azitromicina, 121, 127, **414**, 1087, 1093, 1104
 Azul de metileno, 194, **503**
 Cloreto de metiltionínio, 194, **503**

B

Bário
 Sulfato de bário, 341, **978**, 1083
 Beclometasona, 111, 284, 290
 Dipropionato de beclometasona, 98, **648**, 1079
 Benserazida
 Levodopa + benserazida, 233, **805**, 1081, 1089
 Benzilpenicilina, 116
 Benzilpenicilina benzatina, **416**, 1104
 Benzilpenicilina potássica, **418**, 1104
 Benzilpenicilina procaina + benzilpenicilina potássica, **420**, 1105
 Benznidazol, 155, **421**, 1076
 Benzoíla
 Peróxido de benzoíla, 320, **903**
 Benzoilmetronidazol, 149, **850**
 Beractanto, 288, **422**
 Besilato de anlodipino, **424**, 1087, 1093
 Besilato de atracúrio, 72, **426**, 1087
 Betametasona, 98, 287
 Acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona, **355**, 1075, 1093
 Bicarbonato de sódio, 193, 201, **428**
 Biperideno, 236
 Cloridrato de biperideno, **516**, 1077, 1088
 Lactato de biperideno, **516**, 1077, 1088
 Bleomicina, 169
 Sulfato de bleomicina, **980**, 1083, 1091, 1113
 Bloqueadores adrenérgicos, 252
 Bloqueadores de canais de cálcio, 253
 Bloqueadores Neuromusculares Periféricos e Anticolinesterásicos, 71
 Brometo de ipratrópio, 283, **430**, 1087
 Brometo de pancurônio, 72, **432**, 1076, 1093, 1105
 Budesonida, 99, 111, 291, **434**, 1076, 1093
 Bupivacaína, 69
 Cloridrato de bupivacaína, 69, **517**, 1077, 1094
 Cloridrato de bupivacaína + glicose, 69, **519**
 Bupropiona, 345
 Cloridrato de bupropiona, **520**, 1094, 1106

C

Cabergolina, 305, **436**, 1076, 1093
 Cálcio
 Carbonato de cálcio, 211, **445**, 1105
 Carbonato de cálcio + colecalciferol, 313, **447**, 1076, 1087, 1093, 1105
 Gliconato de cálcio, 202, **743**, 1109
 Calcitriol, 217, 314, **437**, 1076, 1087, 1093, 1105

- Captopril, 254, 439, 1076, 1087, 1105
- Carbamazepina, 226, 231, **441**, 1076, 1087
- Carbapenêmicos, 117
- Carbidopa
 - Levodopa + carbidopa, 233, **808**, 1081, 1089, 1097
- Carbonato de cálcio, 211, **445**, 1105
- Carbonato de cálcio + colecalciferol, 313, **447**, 1076, 1087, 1093, 1105
- Carbonato de lítio, 230, **448**, 1076, 1087, 1105
- Carboplatina, 170, **452**, 1076, 1087, 1105
- Cardiopatia isquêmica, 247
- Carvão vegetal ativado, 193, **454**
- Carvedilol, 245, **456**, 1076, 1087, 1093
- Cefalexina, 118
 - Cefalexina ou cefalexina monoidratada, **458**, 1093, 1105
- Cefalosporinas, 117
- Cefalotina, 118
 - Cefalotina sódica, **459**, 1093, 1105
- Cefazolina, 118
 - Cefazolina sódica, **460**, 1105
- Cefotaxima, 118, 1093
 - Cefotaxima sódica, **462**, 1105
- Ceftazidima, 118, **463**, 1105
 - Ceftriaxona, 118
- Ceftriaxona sódica, **464**, 1093, 1105
- Ceratolíticos e ceratoplásticos, 319
- Cetamina
 - Cloridrato de cetamina, 65, **522**, 1077
- Cetoconazol, 135, 317, **466**
- Choque, 256
- Ciclofosfamida, 167, 179, **467**, 1076, 1087, 1106
- Ciclosporina, 180, **472**, 1076, 1087, 1093, 1106
- Cilastatina, 117
 - Imipeném + cilastatina sódica, **774**, 1080, 1110
- Cipionato de testosterona, 300, **476**, 1076, 1087, 1094, 1106
- Ciprofloxacino, 123
 - Cloridrato de ciprofloxacino, **524**, 1077, 1088, 1106
- Cisplatina, 170, **478**, 1076, 1088, 1106
- Citarabina, 167, **481**, 1076, 1088, 1094, 1106
- Citrato de clomifeno, 303, **484**, 1076, 1088, 1094
- Citrato de dietilcarbamazina, 147, **485**, 1076, 1106
- Citrato de fentanila, 67, 85, **487**, 1076, 1088, 1094, 1106
- Citrato de tamoxifeno, 172, **490**, 1077, 1088
- Claritromicina, 122, 276, **492**, 1094, 1106
- Clavulanato de potássio
 - Amoxicilina + clavulanato de potássio, 116, **391**, 1093, 1104
- Clindamicina, 124, 137, 151, 154
 - Cloridrato de clindamicina, **526**, 1094, 1095
 - Fosfato de clindamicina, **526**, 1094, 1095
- Clofazimina, 130, **495**, 1088, 1094
- Clomifeno, 303
 - Citrato de clomifeno, **484**, 1076, 1088, 1094
- Clomipramina, 230, 239
 - Cloridrato de clomipramina, **529**, 1077, 1088, 1094
- Clonazepam, 226, **497**, 1077, 1094

Clorambucila, 167, **499**, 1077, 1088, 1094, 1106
 Cloranfenicol, 126, 1077
 Palmitato de cloranfenicol, **501**, 1094
 Succinato sódico de cloranfenicol, **501**, 1094
 Cloreto de metiltionínio, 194, **503**
 Cloreto de potássio, 201, **504**, 1106
 Cloreto de sódio, 201, 291, **505**, **507**, 1094, 1106
 Cloreto de suxametônio, 73, **507**, 1094, 1106
 Clorexidina, 317
 Gliconato de clorexidina, 157, **745**
 Cloridrato de amiodarona, 246, **510**, 1077, 1088, 1094
 Cloridrato de amitriptilina, 87, **512**, 1077, 1088, 1094, 1106
 Cloridrato de biperideno, **516**, 1077
 Cloridrato de bupivacaína, 69, **517**, 1077, 1094
 Cloridrato de bupivacaína + glicose, 69, **519**
 Cloridrato de bupropiona, 345, **520**, 1094, 1106
 Cloridrato de cetamina, 65, **522**, 1077
 Cloridrato de ciprofloxacino, 123, **524**, 1077, 1088, 1106
 Cloridrato de clindamicina, **526**, 1094, 1095
 Cloridrato de clomipramina, 230, 239, **529**, 1077, 1088, 1094
 Cloridrato de clorpromazina, 236, **532**, 1077, 1088, 1106
 Cloridrato de daunorrubicina, 169, **535**, 1077, 1088, 1094, 1106
 Cloridrato de dobutamina, 256, **538**
 Cloridrato de dopamina, 257, **540**, 1077
 Cloridrato de doxiciclina, 125, **543**, 1077, 1088, 1094, 1106
 Cloridrato de doxorrubicina, 169, **546**, 1077, 1088, 1094, 1106
 Cloridrato de epinefrina, 110, **549**, 661
 Cloridrato de etambutol, 128, **552**, 1106
 Cloridrato de fluoxetina, 230, **554**, 1094
 Cloridrato de gencitabina, 167, **557**, 1077, 1088
 Cloridrato de hidralazina, 253, **560**, 1077, 1094, 1106
 Cloridrato de hidroxocobalamina, 218, **562**
 Cloridrato de idarrubicina, 169, **563**, 1077, 1088, 1094, 1107
 Cloridrato de lidocaína, 69, 246, **565**, 661, 1078, 1094, 1107
 Cloridrato de lidocaína + glicose, 246, **568**, 1078, 1095
 Cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina, 246, **569**, 1078,
 Cloridrato de mefloquina, 151, **570**, 1078, 1088, 1095
 Cloridrato de metformina, 297, **572**, 1095, 1107
 Cloridrato de metoclopramida, 276, **574**, 1088, 1095, 1107
 Cloridrato de midazolam, 67, **853**, 1078
 Cloridrato de naloxona, 85, 194, **577**, 1078
 Cloridrato de nortriptilina, 230, **579**, 1078, 1095
 Cloridrato de ondansetrona, 173, **582**, 1078, 1095
 Cloridrato de penicilamina, 194, **583**, 1078, 1088, 1107
 Cloridrato de pilocarpina, 327, **586**
 Cloridrato de piridoxina, 218, **587**, 1078, 1107
 Cloridrato de prilocaína, 71
 Cloridrato de prilocaína + felipressina, **588**, 1078
 Cloridrato de prometazina, 111, **590**, 1078, 1088, 1095
 Cloridrato de propafenona, 246, **592**, 1095
 Cloridrato de propranolol, 87, **594**, 1078, 1095
 Cloridrato de protamina, 266, **597**
 Cloridrato de proximetacaína, 325, **599**
 Cloridrato de ranitidina, **600**, 1095, 1107

Cloridrato de tetraciclina, 125, 127, **603**
 Cloridrato de tiamina, 218, **604**, 1078
 Cloridrato de vancomicina, 123, **605**, 1107
 Cloridrato de verapamil, 246, **607**, 1078, 1088, 1095, 1107
 Cloroquina, 151
 Dicloridrato de cloroquina, **635**, 1095, 1107
 Difosfato de cloroquina, **635**, 1095, 1107
 Clorpromazina, 236
 Cloridrato de clorpromazina, **532**, 1077, 1088, 1106
 Codeína
 Fosfato de codeína, 85, **721**, 1080, 1089, 1096, 1108
 Colecalciferol
 Carbonato de cálcio + colecalciferol, 313, **447**, 1076, 1087, 1093, 1105
 Compostos de platina, 170
 Contraceptivos hormonais injetáveis, 302
 Contraceptivos hormonais orais, 300
 Contratilidade uterina, 303
 Crianças
 Medicamentos em crianças, 30

D

Dacarbazina, 167, **610**, 1078, 1095, 1107
 Dactinomicina, 169, **612**, 1078, 1088, 1095, 1107
 Dalteparina, 265, 1078, 1095
 Dalteparina sódica, **615**, 1107
 Dapsona, 130, **617**, 1078, 1088
 Daunorrubicina, 169
 Cloridrato de daunorrubicina, **535**, 1077, 1088, 1094, 1106
 Decanoato de haloperidol, 236, **748**, 1080, 1089, 1096
 Desferroxamina
 Mesilato de desferroxamina, 195, **836**, 1081
 Desinfetantes, 156
 Dexametasona, 99, 172, 319, 326, **619**, 1078
 Acetato de dexametasona, **619**, 1078
 Fosfato dissódico de dexametasona, **723**, 1080
 Dexclorfeniramina
 Maleato de dexclorfeniramina, 110, **823**, 1090, 1097, 1111
 Diafragma, 337, **623**
 Diagnóstico imunológico, 341
 Diálise, 349
 Soluções ácida e alcalina para hemodiálise, **940**
 Soluções para diálise peritoneal, 349, **942**
 Diatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina, 341, **624**, 1107
 Diazepam, 67, 226, 238, **628**, 1078, 1088, 1095
 Dicloridrato de cloroquina, 151, **635**, 1095, 1107
 Dicloridrato de quinina, **630**, 1079, 1088, 1095, 1107
 Didanosina, 141, 634, 1079, 1095, 1107
 Dietilcarbamazina, 147
 Citrato de dietilcarbamazina, **485**, 1076, 1106
 Difosfato de cloroquina, 151, **635**, 1095, 1107
 Difosfato de primaquina, 151, **639**, 1079, 1088
 Digoxina, 244, **642**, 1108
 Dinitrato de isossorbida, 249, **645**, 1108

Dipirona sódica, 81, **646**, 1079, 1088, 1095, 1108
 Dipropionato de beclometasona, 98, **648**, 1079
 Dispositivo intrauterino, 333
 Dispositivo intrauterino modelo T, **650**
 Diuréticos, 252
 Dobutamina, 256
 Cloridrato de dobutamina, **538**
 Docetaxel, 168, **652**, 1079, 1088, 1095
 Doença de Parkinson, 232
 Dopamina, 257
 Cloridrato de dopamina, **540**, 1077
 Doxiciclina, 125, 151
 Cloridrato de doxiciclina, **543**, 1077, 1088, 1094, 1106
 Doxorubicina, 169
 Cloridrato de doxorubicina, **546**, 1077, 1088, 1094, 1106

E

Efavirenz, 142, **656**, 1079, 1095
 Emulsões lipídicas, 206, **814**
 Enalapril, 244, 248, 254
 Maleato de enalapril, **824**, 1081, 1097, 1111
 Enantato de noretisterona + valerato de estradiol, 303, **659**, 1079, 1095
 Endemias focais, 127
 Hanseníase, 130
 Tracoma, 127
 Tuberculose, 128
 Enxaqueca, 86
 Epinefrina, 110, 257, 661
 Cloridrato de epinefrina, 661, **549**, 1077
 Hemitartarato de epinefrina, **549**, 1077
 Equilíbrio ácido-básico, 201
 Ergometrina, 303
 Maleato de ergometrina, **826**, 1090, 1097, 1111
 Eritromicina, 121
 Esterato de eritromicina, **667**, 1096, 1108
 Eritropoietina, 263, **661**
 Escabícida, 320
 Espiramicina, 153, **663**, 1095
 Espironolactona, 244, 252, 255, **665**, 1095, 1108
 Esterato de eritromicina, **667**, 1095, 1108
 Esterilizantes, 156
 Estradiol
 Enantato de noretisterona + valerato de estradiol, 303, **659**, 1079,
 Estreptomicina, 119, 128
 Sulfato de estreptomicina, **982**, 1083, 1091, 1113
 Estreptoquinase, 248, 269, **670**, 1079, 1096
 Estriol, 299, **672**, 1079, 1089
 Estrogênios, 299
 Estrogênios conjugados, 299, **673**, 1089, 1096, 1108
 Etambutol, 128
 Cloridrato de etambutol, **552**, 1106
 Etinilestradiol + levonorgestrel, 301, **675**, 1079, 1089, 1096
 Etionamida, 128, **678**, 1096, 1108

Etoposídeo, 168, **679**, 1079, 1096, 1108
 Expansor volêmico, 268

F

Fâneros, 317
 Fármacos e nefropatias, 1100
 Fármacos e lactação, 1086
 Fármacos e hepatopatias, 1092
 Fármacos e gravidez, 1071
 Fatores de coagulação, 267
 Fatores de coagulação II, VIIa, IX, X em combinação (complexo protrombínico parcialmente ativado), 267, **692**
 Fatores de coagulação II, VII, IX, X em combinação (complexo protrombínico), **691**
 Fator IX de coagulação (concentrado), 267, **685**, 1079, 1096
 Fator VIIa de coagulação, 267, **687**, 1089
 Fator VIII de coagulação, 267, **689**
 Fator VIII (von Willebrand), 268, **684**
 Febre tifoide, 185
 Fenitoína, 226
 Fenitoína sódica, **694**, 1079
 Fenobarbital, 226, 1079, 1089, 1096
 Fenobarbital sódico, **698**, 1108
 Fenofibrato, 249, 259, **701**, 1089, 1108
 Fentanila
 Citrato de fentanila, 67, 85, **487**, 1076, 1088, 1094, 1106
 Ferro
 Sulfato ferroso, 211, 264, **1005**, 1113, 1098
 Filgrastim, 172, **703**
 Fitomenadiona, 265, **705**, 1096
 Fluconazol, 133, **707**, 1079, 1089, 1108
 Flumazenil, 194, **712**, 1096
 Fluoresceína, 327
 Fluoresceína sódica, **714**
 Fluoreto de sódio, 211, **715**, 1108
 Fluoroquinolonas, 122
 Fluoruracila, 167, **716**, 1079, 1089, 1096
 Fluoxetina, 230
 Cloridrato de fluoxetina, **554**, 1094
 Folinato de cálcio, 153, 172, 194, **718**, 1108
 Fosfato, 207
 Fosfato de potássio monobásico + fosfato de potássio dibásico, 202, **726**, 1108
 Fosfato de clindamicina, **526**, 1094, 1095
 Fosfato de codeína, 85, **721**, 1080, 1089, 1096, 1108
 Fosfato dissódico de dexametasona, **723**, 1080
 Fosfato sódico de prednisolona, 100, 102, 111, **727**, 1080, 1096
 Frações do plasma, 268
 Fumarato de tenofovir desoproxila, 142, **730**, 1089, 1096, 1109
 Furosemida, 244, 255, **732**, 1089, 1096, 1109

G

- Ganciclovir sódico, 139, **735**, 1109
- Gencitabina, 167
 - Cloridrato de gencitabina, **557**, 1077, 1088
- Gentamicina, 119, 325
 - Sulfato de gentamicina, **984**, 1083, 1091, 1113
- Giardícidas, 149
- Glibenclamida, 298, **738**, 1080, 1089, 1096, 1109
- Glicerol, 277, **740**
- Gliclazida, 298, **741**, 1080, 1089, 1096, 1109
- Gliconato de cálcio, 202, **743**, 1109
- Gliconato de clorexidina, 157, **745**
- Glicopeptídeos, 123
- Glicose, 206, **746**
- Glutaral, 158, **747**
- Gota, 102
- Gravidez
 - Fármacos e gravidez, 1071

H

- Haemophilus influenza tipo b, 185
- Haloperidol, 236
 - Haloperidol e decanoato de haloperidol, **748**, 1080, 1089, 1096
- Halotano, 63, **752**, 1080
- Hanseníase, 130
- Helicobacter pylori, 276
- Hemitartarato de epinefrina, **549**, 1077
- Heparina, 249, 265
 - Heparina sódica, **756**, 1080, 1096, 1109
- Hepatite B, 183
- Hepatopatias
 - Fármacos e hepatopatias, 1092
- Hidralazina, 253
 - Cloridrato de hidralazina, **560**, 1077, 1094, 1106
- Hidroclorotiazida, 244, 252, 255, **759**, 1080, 1089, 1096, 1109
- Hidrocortisona, 99, 284, 318
 - Acetato de hidrocortisona, **356**, 1075, 1087, 1093
 - Succinato sódico de hidrocortisona, 111, **955**, 1083, 1090, 1098
- Hidroxicloroquina
 - Sulfato de hidroxicloroquina, 101, **986**, 1098, 1113
- Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio, 275, **762**, 1080, 1096, 1109
- Hidroxiureia, 170, **764**, 1080, 1089, 1109
- Hidroxocobalamina, 218, 264
 - Cloridrato de hidroxocobalamina, **562**
- Hipnosedativos, 237
- Hipoclorito de sódio, 158, **766**
- Hipolipemiantes, 258
- Hipromelose, 327, **767**
- Hormônios hipofisários, 295
- Hormônios sexuais, 299
 - Androgênio, 300
 - Contraceptivos hormonais injetáveis, 302

- Contraceptivos hormonais orais, 300
- Estrogênios, 299
- Indutor de ovulação, 303
- Progestogênio, 171, 300
- Hormônio tireoidiano, 295
- Antitireoidianos, 295
- I**
- Ibuprofeno, 81, 96, 103, **768**, 1080, 1096, 1110
- Idarrubicina, 169
 - Cloridrato de idarrubicina, **563**, 1077, 1088, 1094, 1107
- Idosos
 - Medicamentos em idosos, 41
- Ifosfamida, 167, **771**, 1080
- Imidazólicos, 126
- Imipeném, 117
 - Imipeném + cilastatina sódica, **774**, 1080, 1110
- Imunoglobulina, 187
 - Imunoglobulina anti-Rho (D), **775**
 - Imunoglobulina antirrábica, 187, **777**
 - Imunoglobulina antitetânica, 187, **778**
- Imunossuppressores e imunoterápicos, 179
 - Imunossuppressores, 179
 - Soros e imunoglobulinas, 187
 - Vacinas e toxoides, 181
- Indutor de ovulação, 303
- Influenza, 184
- Inibidores da enzima conversora da angiotensina, 253
- Inibidores da polimerase viral, 138
- Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, 140
- Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeo, 142
- Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo, 142
- Inibidores enzimáticos, 172
- Insuficiência cardíaca, 243
- Insulinas, 296
 - Insulina humana NPH, 298, **778**, 1096, 1110
 - Insulina humana regular, 298, **778**, 1096, 1110
- Interações de medicamentos, 45
- Intoxicações exógenas, 193
- Iodeto de potássio, 342, **941**
- Iodo + iodeto de potássio, 295, **781**, 1080, 1089, 1110
- Iodopovidona, 158, **783**, 1080, 1089, 1096, 1110
- Ioxitalamato de meglumina + ioxitalamato de sódio, 341, **784**, 1096, 1110
- Ipratrópio
 - Brometo de ipratrópio, 283, **430**, 1087
- Isetionato de pentamidina, 137, **786**, 1080, 1089, 1097, 1110
- Isoflurano, 64, **789**, 1080
- Isoniazida, 128, **792**, 1089, 1097, 1110
 - Isoniazida + rifampicina, 128, **790**, 1089, 1097, 1110
- Itraconazol, 134, **795**, 1080, 1089, 1097
- Ivermectina, 148, **800**, 1080, 1089

L

Lactação, 305

Fármacos e lactação, 1086

Lactato de biperideno, **516**, 1088

Lactulose, 278, **802**

Lamivudina, 141, **803**, 1081, 1097, 1110

Zidovudina + lamivudina, 141, **1058**, 1084, 1099, 1113

Laxativos, 277

Leuprorrelina, 171, 295

Acetato de leuprorrelina, **357**, 1075, 1087

Levodopa + benserazida, 233, **805**, 1081, 1089

Levodopa + carbidopa, 233, **808**, 1081, 1089, 1097

Levonorgestrel, 301, **810**, 1081, 1097

Etinilestradiol + levonorgestrel, 301, **675**, 1079, 1089, 1096

Levotiroxina, 295

Levotiroxina sódica, **811**, 1081

Lidocaína, 246, 317

Cloridrato de lidocaína, 69, **565**, 661, 1078, 1094, 1107

Cloridrato de lidocaína + glicose, **568**, 1078, 1094

Cloridrato de lidocaína + hemitartrato de epinefrina, **569**, 1078, 1095, 1107

Lincosamidas, 124

Lipídios, 1097

Emulsões lipídicas, 206, **814**

Lítio

Carbonato de lítio, 230, **448**, 1076, 1087, 1105

Lopinavir + ritonavir, 143, **815**, 1081, 1090, 1097, 1110

Loratadina, 111, **819**, 1090, 1097, 1110

Losartana, 244, 254

Losartana potássica, **820**, 1081, 1090, 1097, 1111

M

Macrolídeos, 121

Magnésio

Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio, 275, **762**, 1080, 1096,

Sulfato de magnésio, 202, 226, 277, **988**, 1083, 1098, 1113

Malária, 150

Maleato de dexclorfeniramina, 110, **823**, 1090, 1097, 1111

Maleato de enalapril, **824**, 1081, 1097, 1111

Maleato de ergometrina, **826**, 1090, 1097, 1111

Maleato de timolol, **828**, 1097, 1111

Manitol, 256, **829**, 1081, 1111

Medicamentos em crianças, 30

Medicamentos em idosos, 41

Medicamentos modificadores de doença em distúrbios reumatóides, 100

Medicamentos tópicos, 317

Antipruriginoso e anti-inflamatório, 318

Ceratolíticos e ceratoplásticos, 319

Escabicida e pediculicida, 320

Medroxiprogesterona

Acetato de medroxiprogesterona, 300, 302, **360**, 1075, 1093, 1103

Mefloquina, 151

Cloridrato de mefloquina, **570**, 1078, 1088, 1095

- Megestrol, 171
 Acetato de megestrol, **362**, 1075
- Meglumina
 Antimoniato de meglumina, 156, **401**, 1075, 1087, 1093, 1104
 Diatrizoato de sódio + diatrizoato de meglumina, 341, **624**, 1107
 Ioxitalamato de meglumina + ioxitalamato de sódio, 341, **784**, 1096, 1110
- Meios de contraste, 341
- Melfalana, 167, **831**, 1081, 1090
- Mercaptopurina, 168, **833**, 1081, 1090, 1097, 1111
- Mesilato de desferroxamina, 195, **836**, 1081
- Mesilato de pralidoxima, **837**, 1111
- Mesna, 173, **839**
- Metformina, 297
 Cloridrato de metformina, **572**, 1095, 1107
- Metildopa, 253, **841**, 1111
- Metilprednisolona
 Succinato sódico de metilprednisolona, 99, **957**, 1083
- Metilsulfato de neostigmina, 73, **842**, 1111
- Metiltionínio, 194, 416
 Cloreto de metiltionínio, **503**
- Metoclopramida, 276
 Cloridrato de metoclopramida, **574**, 1088, 1095, 1107
- Métodos de barreira, 337
- Metoprolol, 246, 253
 Succinato de metoprolol, **953**, 1082, 1098
 Tartarato de metoprolol, **953**, 1082
- Metotrexato, 101, 180
 Metotrexato de sódio, 168, **844**, 1081, 1090, 1097, 1111
- Metronidazol, 126, 149, 276, 317, 1090
 Metronidazol e benzoilmetronidazol, **850**, 1081, 1097, 1111
- Miconazol, 135, 317
 Nitrato de miconazol, **868**, 1097
- Midazolam, 67, **853**, 1078, 1090, 1097, 1107, 1111
 Cloridrato de midazolam, 67, **853**, 1078, 1090, 1097, 1107, 1111
- Midriático e ciclopégico, 326
- Misoprostol, 304, **857**, 1081
- Mononitrato de isossorbida, **858**
- Morfina
 Sulfato de morfina, 68, 86, **991**, 1083, 1091, 1098, 1113
- Muciloide de Psyllium, 277, **859**
- Mucosas, 317

N

- Naloxona
 Cloridrato de naloxona, 85, 194, **577**, 1078
- Nefropatias
 Fármacos e nefropatias, 1100
- Neoplasias, 165
- Neostigmina
 Metilsulfato de neostigmina, 73, **842**, 1111
- Nevirapina, 142, **861**, 1081, 1097, 1111
- Nicotina, 345, **864**, 1081, 1090, 1111
- Nifedipino, 304, **866**, 1081, 1097

Nistatina, 135, 317, **867**
 Nitrato de miconazol, **868**, 1097
 Nitrato de prata, 325, **871**
 Nitrito de sódio, 195, **872**
 Nitrofurantoína, 120, **872**, 1081, 1090, 1097, 1111
 Nitroprusseto de sódio, 253, **874**, 1097, 1111
 Norepinefrina, 257
 Hemitartarato de norepinefrina, **753**, 1080
 Noretisterona, 302, 1081, 1090, 1097
 Enantato de noretisterona + valerato de estradiol, 303, **659**, 1079,
 Nortriptilina, 230
 Cloridrato de nortriptilina, **579**, 1078, 1095
 Nutrição parenteral, 205
 Aminoácidos, 206, **388**, 1093, 1103
 Lipídios, **814**, 1097
 Oligoelementos, **881**
 Polivitamínicos, 911
 Reposição hidreletrolítica, 201

O

Ocitocina, 304, **878**, 1090
 Óleo mineral, 320, **880**
 Oligoelementos, **881**
 Omeprazol, 275, **882**, 1082, 1090, 1097
 Omeprazol sódico, **882**, 1082, 1090, 1097
 Ondansetrona, 173, 277
 Cloridrato de ondansetrona, **582**, 1078, 1095
 Osteoporose, 313
 Oxacilina, 116
 Oxacilina sódica, **884**, 1090, 1097, 1111
 Oxaliplatina, 170, **886**, 1082, 1090
 Oxamniquina, 148, **888**, 1082, 1090
 Óxido nitroso, 64, **889**, 1082
 Oxigênio, 65, **890**

P

Paclitaxel, 169, **891**, 1082, 1090, 1098
 Palmitato de cloranfenicol, **501**, 1094
 Palmitato de retinol, **894**, 1082, 1090, 1111
 Palmitato de tiamina, 218, **604**
 Pamidronato, 173
 Pamidronato dissódico, **896**, 1082, 1090
 Pancurônio
 Brometo de pancurônio, 72, **432**, 1076, 1093, 1105
 Paracetamol, 82, 88, **898**, 1098, 1111
 Pasta d'água, 319, **900**
 Pediculicida, 320
 Pele, 317
 Penicilamina
 Cloridrato de penicilamina, 194, **583**, 1078, 1088, 1107
 Penicilinas, 116
 Pentamidina, 156

- Isetionato de pentamidina, 137, **786**, 1080, 1089, 1096, 1110
- Permanganato de potássio, 159, 318, **901**
- Permetrina, 320, **902**
- Peróxido de benzoíla, 320, **903**
- Pilocarpina, 327
 - Cloridrato de pilocarpina, **586**
- Pirazinamida, 129, **904**, 1098, 1112
- Piridoxina, 218
 - Cloridrato de piridoxina, **587**, 1078, 1107
- Pirimetamina, 154, **907**, 1082, 1090
- Pneumocistose, 137
- Podofilina, 320, **909**, 1082
- Poligelina, 201, 268, **910**, 1098, 1112
- Polivitamínicos, **911**, 1082
- Potássio
 - Cloreto de potássio, 201, **504**, 1106
 - Fosfato de potássio monobásico + fosfato de potássio dibásico, 202, **726**, 1108
- Pralidoxima, 195
 - Mesilato de pralidoxima, **837**, 1111
- Prata
 - Nitrato de prata, 325, **871**
- Praziquantel, 148, **913**, 1090, 1098
- Prednisolona, 137, 173, 180, 284
 - Fosfato sódico de prednisolona, 100, 102, 111, **727**, 1080, 1096
- Prednisona, 100, 102, 112, 130, 137, 173, 180, 285, **915**, 1082, 1090
- Preparações nasais, 289
- Prescrição de Medicamentos, 22
- Preservativo masculino, 337, **919**
- Prilocaina
 - Cloridrato de prilocaina, 71
 - Cloridrato de prilocaina + felipressina, **588**, 1078
- Primaquina, 151
 - Difosfato de primaquina, **639**, 1079, 1088
- Progestogênio, 171, 300
- Prometazina, 111, 173
 - Cloridrato de prometazina, **590**, 1078, 1088, 1095
- Propafenona, 246
 - Cloridrato de propafenona, **592**, 1095
- Propiltiouracila, 296, **920**, 1082, 1098, 1112
- Propofol, 65, **922**, 1082
- Propranolol, 246, 248, 253, 295
 - Cloridrato de propranolol, 87, **594**, 1078, 1095
- Protamina, 266
 - Cloridrato de protamina, **597**
- Prova tuberculínica, 341, **1016**
- Proximetacaina, 325
 - Cloridrato de proximetacaina, **599**

Q

- Quinina,
 - Dicloridrato de quinina, **630**, 1079, 1088, 1095, 1107
 - Sulfato de quinina, 151, **630**, 1083

R

RAM, 51
Ranitidina, 173, 275
 Cloridrato de ranitidina, **600**, 1095, 1107
Reações adversas a medicamentos, 51
Reposição hidreletrolítica, 201
Retinol, 218
 Palmitato de retinol, **894**, 1082, 1090, 1111
Rifampicina, 129, 131, **924**, 1082, 1098, 1112
Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol, 129, **928**, 1082
Ringer + lactato, 201, **943**
Risperidona, 236, **929**, 1098, 1112
Ritonavir, 143, **931**, 1082, 1098, 1112
Rotavírus, 183

S

Sais para reidratação oral, 211, **934**, 1112
Salbutamol, 285
 Sulfato de salbutamol, **995**, 1083
Sangue, 263
 Antiagregante plaquetário, 266
 Antianêmicos, 263
 Anticoagulantes, 265
 Expansor volêmico, 268
 Fatores de coagulação, 267
 Frações do plasma, 268
 Trombolíticos, 269
Saquinavir, 143, **936**, 1082, 1098
Sarampo, rubéola e caxumba, 183
Sinvastatina, 249, 259, **938**, 1082, 1090, 1098, 1112
Sistema cardiovascular e renal, 243
 Antiarrítmicos, 245
 Anti-hipertensivos, 250
 Cardiopatias isquêmicas, 247
 Choque, 256
 Diuréticos, 255
 Hipolipemiantes, 258
 Insuficiência cardíaca, 243
Sistema digestivo, 275
 Antiácidos, 275
 Antieméticos e agentes procinéticos, 276
 Antimicrobianos, 276
 Antissecretores, 275
 Laxativos, 277
Sistema endócrino e reprodutor, 295
 Antidiabéticos orais, 296
 Contratilidade uterina, 303
 Hormônios hipofisários, 295
 Hormônios sexuais, 299
 Hormônio tireoidiano, 295
 Insulinas, 296
 Lactação, 305

- Sistema nervoso central e periférico, 225
 - Anticonvulsivantes, 225
 - Ansiolíticos e hipnosedativos, 237
 - Antidepressivos e estabilizadores de humor, 228
 - Antipsicóticos e adjuvantes, 235
 - Doença de Parkinson, 232
- Sistema ocular, 325
 - Agentes diagnósticos, 327
 - Anestésico local, 325
 - Antiglaucomatosos, 326
 - Anti-infectantes, 325
 - Anti-inflamatório e antialérgico, 326
 - Midriático e cicloplégico, 326
 - Substituto da lágrima, 327
- Sistema renal, 243
- Sistema reprodutor, 295
- Sistema respiratório, 283
 - Antiasmáticos, 283
 - Preparações nasais, 289
 - Tensoativos pulmonares, 287
- Sódio
 - Cloreto de sódio, 201, 291, **505**, 507, 1094, 1106
- Solução de iodo, 342
 - Solução de iodo + iodeto de potássio, **941**, 1082
 - Solução de Schiller, 342, **941**
- Solução de Ringer + lactato, 201, **943**, 1112
- Soluções ácida e alcalina para hemodiálise, **940**
- Soluções para diálise peritoneal, 349, **942**
- Soro antiaracnídeo (Loxosceles e Phoneutria) e antiescorpionico, **943**
- Soro antibotrópico (pentavalente), **945**
- Soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotático, **944**
- Soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico, **944**
- Soro antibotulínico AB, **945**
- Soro antibotulínico E, **946**
- Soro anticrotático, **947**
- Soro antidiftérico, **947**
- Soro antielapídico (bivalente), **948**
- Soro antiescorpionico, **948**
- Soro antilatrodético, **948**
- Soro antilonômico, **949**
- Soro antiloxoscélico (trivalente), **949**
- Soro antirrábico, **950**
- Soro antitetânico, 951
- Soros e imunoglobulinas, 187
- Soros heterólogos, 951
- Substâncias minerais, 211
- Substituto da lágrima, 327
- Succinato de metoprolol, **953**, 1082, 1098
- Succinato sódico de cloranfenicol, **501**, 1094
- Succinato sódico de hidrocortisona, 111, **955**, 1083, 1091, 1098
- Succinato sódico de metilprednisolona, 99, **957**, 1083
- Sulfadiazina, 120, 153, **962**, 1083, 1098, 1112
- Sulfadiazina de prata, 318, **964**, 1091, 1098, 1112
- Sulfametoxazol + trimetoprima, 120, 137, **965**, 1083, 1098, 1112

Sulfassalazina, 102, 278, **968**, 1083, 1091, 1098, 1112
 Sulfato de abacavir, **970**, 1098
 Sulfato de amicacina, **972**, 1112
 Sulfato de atazanavir, **973**, 1091, 1098, 1113
 Sulfato de atropina, 68, **976**
 Sulfato de bário, 341, **978**, 1083
 Sulfato de bleomicina, **980**, 1083, 1091, 1113
 Sulfato de estreptomicina, **982**, 1083, 1091, 1113
 Sulfato de gentamicina, **984**, 1083, 1091, 1113
 Sulfato de hidroxicloroquina, 101, **986**, 1098, 1113
 Sulfato de magnésio, 202, 226, 277, **988**, 1083, 1098, 1113
 Sulfato de morfina, 68, 86, **991**, 1083, 1091, 1098, 1113
 Sulfato de quinina, **630**, 1079, 1088, 1095,
 Sulfato de salbutamol, **995**, 1083
 Sulfato de vimblastina, **998**, 1083, 1091, 1098
 Sulfato de vincristina, **1001**, 1083, 1091, 1098
 Sulfato de zinco, 212, **1004**, 1113
 Sulfato ferroso, 211, 264, **1005**, 1113, 1098
 Sulfonamídeos e antissépticos urinários, 120
 Surfactantes pulmonares, 287
 Suxametônio
 Cloreto de suxametônio, 73, **507**, 1094, 1106

T

Tabagismo, 345
 Talidomida, 131, **1008**, 1083, 1091
 Tamoxifeno, 172
 Citrato de tamoxifeno, **490**, 1077, 1088
 Tartarato de metoprolol, **953**, 1082
 Teclozana, 149, **1010**
 Tenofovir
 Fumarato de tenofovir desopoxila, 142, **730**, 1089, 1096, 1109
 Tensoativos pulmonares, 287
 Terapia hormonal, 171
 Análogo do hormônio liberador de gonadotrofina, 171
 Antiestrogênios, 172
 Inibidores enzimáticos, 172
 Progestogênio, 171, 300
 Testosterona
 Cipionato de testosterona, 300, **476**, 1076, 1087, 1093, 1106
 Tétano, 185
 Tetraciclina, 125, 127, 325
 Cloridrato de tetraciclina, **603**
 Tiamina, 218
 Cloridrato de tiamina, **604**, 1078
 Palmitato de tiamina, **604**
 Timolol, 327
 Maleato de timolol, **828**, 1097, 1111
 Tioguanina, 168, **1011**, 1083, 1091, 1099, 1113
 Tiopental sódico, 66, **1012**, 1083, 1099, 1113
 Tiosulfato de sódio, 195, **1014**, 1099
 Toxoplasmose, 153
 Tracoma, 127

Tricomonicidas, 149
 Tripanossomíase, 155
 Trombolíticos, 269
 Tropicamida, 326, 327, **1015**
 Tuberculina, **1016**, 1084
 Tuberculose, 128

V

Vacina adsorvida difteria e tétano adulto, **1019**
 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular), **1020**
 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* b (conjugada), **1022**
 Vacina antimeningococo A, 184, **1032**
 Vacina antimeningococo C, 185, **1035**
 Vacina BCG, **1023**, 1084
 Vacina febre amarela (atenuada), **1024**, 1084, 1091
 Vacina febre tifoide (polissacarídica), **1027**
 Vacina hepatite B (recombinante), **1028**
 Vacina influenza (inativada), **1029**, 1084
 Vacina meningocócica AC (polissacarídica), **1032**, 1084, 1099
 Vacina meningocócica BC (polissacarídica), **1033**, 1084, 1099
 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada), **1036**, 1084
 Vacina raiva (inativada), **1038**
 Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada), **1040**
 Vacina sarampo (atenuada), **1042**, 1084
 Vacina sarampo, caxumba, rubéola, **1044**, 1084, 1113
 Vacinas e toxoides, 181
 Valproato de sódio, 231, 227, **1047**, 1084, 1091, 1099
 Vancomicina, 123
 Cloridrato de vancomicina, **605**, 1107
 Varfarina, 266
 Varfarina sódica, **1051**, 1084, 1091, 1099, 1113
 Vasodilatadores diretos, 253
 Verapamil, 246, 248, 253
 Cloridrato de verapamil, **607**, 1078, 1088, 1095, 1107
 Vimblastina, 169
 Sulfato de vimblastina, **998**, 1083, 1091, 1098
 Vincristina, 169
 Sulfato de vincristina, **1001**, 1083, 1091, 1098
 Vitaminas, 217
 Vitamina A, 208, **894**
 Vitamina B1, 218, **604**
 Vitamina B6, 218, **587**
 Vitamina B12, 218, 264, **562**
 Vitamina D, 313, **447**
 Vitamina K₁, 265, **705**

Z

Zidovudina, 141, **1056**, 1084, 1099, 1113
 Zidovudina + lamivudina, 141, **1058**, 1084, 1099, 1113
 Zinco
 Sulfato de zinco, 212, **1004**, 1113

ISBN: 978-85-334-1736-6



9 788533 417366

disque saúde
0800 61 1997

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

**Ministério
da Saúde**

